

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 367 390**

21 Número de solicitud: 201190046

51 Int. Cl.:

C07D 403/04 (2006.01)

A61K 8/49 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61Q 17/04 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación: **13.01.2010**

30 Prioridad:
14.01.2009 EP 09150557

43 Fecha de publicación de la solicitud: **03.11.2011**

Fecha de la concesión: **30.08.2012**

45 Fecha de anuncio de la concesión: **11.09.2012**

45 Fecha de publicación del folleto de la patente:
11.09.2012

73 Titular/es:

ISDIN, S. A.
C. Provençals, 33
08019 BARCELONA, ES

72 Inventor/es:

TRULLÀS CABANAS, CARLES;
CORBERA ARJONA, JORDI;
GORCHS CAPA, OLGA y
JIMÉNEZ ALONSO, ÓSCAR

74 Agente/Representante:

Zea Checa, Bernabé

54 Título: **DERIVADOS DE BIS-RESORCINIL TRIAZINA COMO AGENTES PROTECTORES FRENTE A LA RADIACIÓN UV.**

57 Resumen:

Derivados de bis-resorcinil-triazina como agentes protectores frente a radiación UV.

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula general (I) en la que R₁ es un sistema de anillo que contiene C y N, siendo al menos uno de ellos distinto de C; que está opcionalmente sustituido; R₂ y R₂ son radicales, iguales o diferentes, seleccionados independientemente entre alquilo (C₁-C₄) lineal o ramificado y -O-alquilo (C₁-C₄); R₃ y R₃ son radicales, iguales o diferentes, seleccionados independientemente entre hidrógeno, radical acilo (C₁-C₁₈), alquilo (C₁-C₁₈) lineal o ramificado y alquenilo (C₂-C₁₈) lineal o ramificado; donde el radical está opcionalmente sustituido. Las propiedades fisicoquímicas de dichos compuestos permiten usarlos como agentes protectores frente a radiación UV.

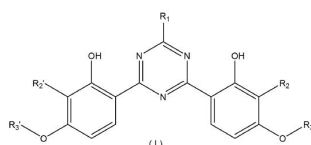
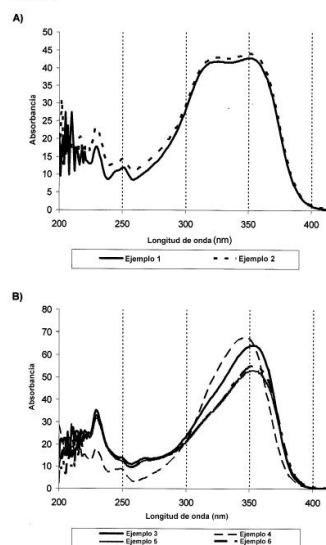


Figura 1



ES 2 367 390 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Derivados de bis-resorcinil triazina como agentes protectores frente a la radiación UV.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a los campos cosmético, dermatológico y farmacéutico. En particular, la presente invención se refiere a nuevos derivados de bis-resorcinil triazina que son útiles como agentes protectores frente a la radiación UV, junto con su uso para fabricar formulaciones cosméticas, dermatológicas y farmacéuticas contra la radiación UV.

Técnica antecedente

El espectro electromagnético de la luz ultravioleta puede subdividirse de varias formas. La norma ISO sobre la determinación de las irradiaciones solares (ISO-21348) describe los siguientes intervalos:

Categoría Espectral	Sub-categoría espectral	Intervalo de longitudes de onda (nm)
Ultravioleta	UV-C	$100 \leq \lambda \leq 280$
	UV-B	$280 \leq \lambda \leq 315$
	UV-A	$315 \leq \lambda \leq 400$

Se sabe que la radiación de luz con longitudes de onda de 280 nm a 400 nm promueve el bronceado de la epidermis humana y que la irradiación con longitudes de onda de 280 a 320 nm, es decir la radiación UV-B, produce eritemas y quemaduras en la piel que pueden ser perjudiciales para el desarrollo del bronceado natural, debiendo por lo tanto protegerse a la piel de esta radiación UV-B.

También se sabe en este campo que la radiación UV-A, con longitudes de onda de 320 nm a 400 nm, que produce el bronceado de la piel, también puede afectarla adversamente, en particular en caso de piel sensible o de piel expuesta continuamente a la radiación solar. Los rayos UV-A producen una pérdida de elasticidad de la piel y la aparición de arrugas, produciendo un envejecimiento prematuro. Esta irradiación promueve el desencadenamiento de la reacción de eritema y acentúa esta reacción en ciertos individuos, e incluso puede ser la causa de reacciones fototóxicas o fotoalérgicas. Por lo tanto, es deseable proteger también frente a la radiación UV-A.

Contra las lesiones que pueden producir las radiaciones UV-A y UV-B, las personas tienen diversos sistemas protectores naturales en sus pieles que absorben o desvían la radiación, tales como melanina, pelo, la capa grasa de la piel, etc.

A este respecto, actualmente se están usando filtros solares para reducir los efectos de la radiación solar. Estos filtros solares son compuestos que se aplican en la piel, labios, uñas o cabello y pueden encontrarse en formulaciones cosméticas, dermatológicas y farmacéuticas, así como en otros productos cosméticos para proteger frente a la radiación solar, impidiendo la descomposición de ingredientes activos o componentes sensibles a la radiación.

En los últimos años se ha realizado una investigación de compuestos cuyas propiedades fisicoquímicas hacen que sean más eficaces como filtros solares. Por consiguiente, en la técnica se conoce una amplia diversidad de composiciones cosméticas, dermatológicas y/o farmacéuticas para la fotoprotección (UV-A y/o UV-B) de la piel humana.

En la técnica se conocen diferentes derivados de bis-resorcinil triazina, y por lo tanto en el documento WO 03/075875 se describen composiciones que absorben la radiación UV incluyendo un compuesto de hidroxifeniltriaina.

El documento WO 06/064366 describe derivados de 6-(1H-pirazol-5-il)-1,3,5-triazina como agentes protectores frente a la radiación UV.

El documento EP1891050 describe derivados de 1-bencilpirrol triazina como agentes protectores frente a la radiación UV.

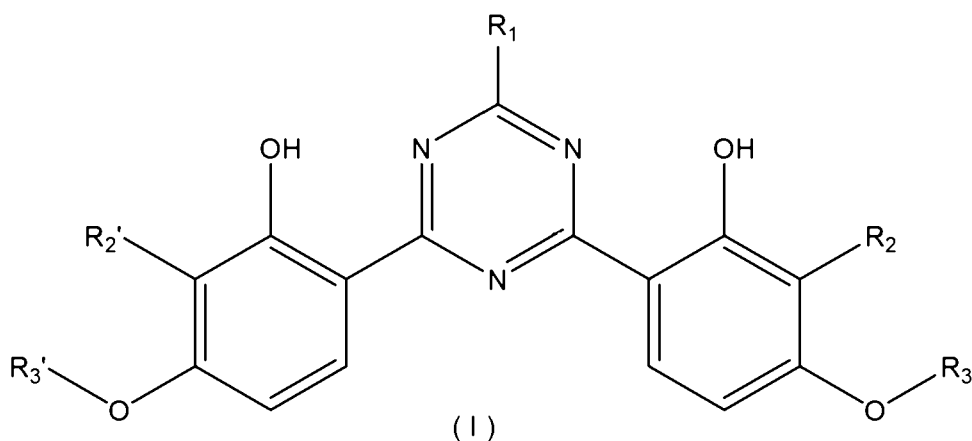
A pesar del gran esfuerzo para obtener filtros solares de amplia eficacia, existe la necesidad de encontrar nuevos compuestos cuyas propiedades fisicoquímicas les hagan adecuados como filtros solares para ofrecer una protección simultánea frente a la radiación UV-A y UV-B.

5 Sumario de la invención

Los inventores de la presente invención han descubierto que los compuestos de fórmula general (I) absorben en el intervalo de radiación ultravioleta tanto de tipo A como de tipo B, siendo dichos derivados por lo tanto útiles como agentes de absorción de la radiación UV y siendo eficaces simultáneamente en la protección frente a la radiación UV-A y UV-B.

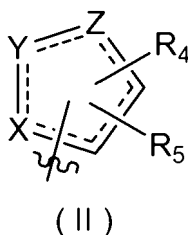
Se ha descubierto que la presencia de los radicales R_2 y R_2' en el resto resorcinilo produce cambios inesperados en el perfil UV, produciendo una combinación adecuada de R_1 , R_2 , R_2' , R_3 y R_3' un perfil de alta solubilidad y una excelente fotoestabilidad del compuesto solo y en combinación con otros filtros UV. Además, la estrategia sintética demostró ser satisfactoria, lo cual a su vez hizo que el proceso pudiera aumentarse a escala y realizarse más fácilmente para industrializar la síntesis de estos compuestos.

Un primer aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), un estereoisómero de los mismos, una sal farmacéutica, cosmética o dermatológicamente aceptable de los mismos o un solvato farmacéutica, cosmética o dermatológicamente aceptable de los mismos:



en la que:

R_1 es un sistema de anillo de fórmula (II):



en la que:

cada uno de X, Y y Z se selecciona independientemente entre C y N, siendo al menos uno de ellos diferente de C;

la línea discontinua representa la presencia o ausencia de un doble enlace;

la línea ondulada muestra el punto de unión del resto;

R_4 y R_5 se seleccionan independientemente entre H, halógeno, nitro, ciano, alquilo (C_1 - C_{18}) lineal o ramificado, alqueno (C_2 - C_{18}) lineal o ramificado, $-OR_6$, $-COR_6$, $-COOR_6$, $-OC(O)R_6$, $-C(O)NR_7R_8$, $-R_9NR_7R_8$, $-R_9PO(OR_{10})_2$, $-SR_{11}$, $-SO-R_{11}$, $-SO_2-R_{11}$, $-SO_3M$, $-NHSO_2-R_{11}$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NR_7R_8$ y un anillo aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido que tiene 5-6 miembros; seleccionándose el sustituyente entre el grupo que consiste en halógeno,

nitro, ciano, alquilo (C_1-C_8) lineal o ramificado, alqueno (C_2-C_8) lineal o ramificado, $-OR_6$, $-COR_6$, $-COOR_6$, $-OC(O)R_6$, $-C(O)NR_7R_8$, $-R_9NR_7R_8$, $-R_9PO(OR_{10})_2$, $-S-R_{11}$, $-SO-R_{11}$, $-SO_2-R_{11}$, $-SO_3M$, $-NHSO_2-R_{11}$, $-SO_2-NR_7R_8$ y $-NR_7R_8$;

o R_4 y R_5 tomados junto con los átomos a los que estaban unidos forman uno de los anillos conocidos de 6 miembros, saturado, parcialmente insaturado o aromático, donde cada miembro se selecciona independientemente entre C y N; de esta manera, el sistema de anillo de fórmula (II) es un sistema bicíclico;

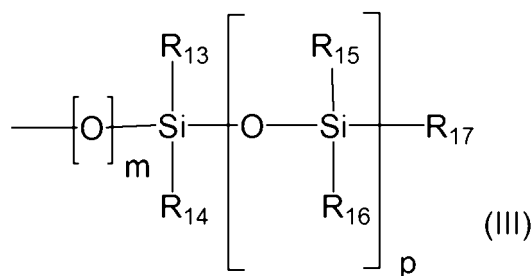
estando el sistema bicíclico de fórmula (II) opcionalmente sustituido con al menos un radical seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, alquilo (C_1-C_{18}) lineal o ramificado, alqueno (C_2-C_{18}) lineal o ramificado, $-OR_6$, $-COR_6$, $-COOR_6$, $-OC(O)R_6$, $-C(O)NR_7R_8$, $-R_9NR_7R_8$, $-R_9PO(OR_{10})_2$, $-S-R_{11}$, $-SO-R_{11}$, $-SO_2-R_{11}$, $-SO_3M$, $-NHSO_2-R_{11}$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NR_7R_8$ y un anillo aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido que tiene 5-6 miembros; seleccionándose el sustituyente entre el grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, alquilo (C_1-C_8) lineal o ramificado, alqueno (C_2-C_8) lineal o ramificado, $-OR_6$, $-COR_6$, $-COOR_6$, $-OC(O)R_6$, $-C(O)NR_7R_8$, $-R_9NR_7R_8$, $-R_9PO(OR_{10})_2$, $-S-R_{11}$, $-SO-R_{11}$, $-SO_2-R_{11}$, $-SO_3M$, $-NHSO_2-R_{11}$, $-SO_2-NR_7R_8$ y $-NR_7R_8$;

R_6 , R_7 , R_8 , R_{10} y R_{11} son radicales, iguales o diferentes, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado;

R_9 es un birradical seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado;

R_2 y R_2' son radicales, iguales o diferentes, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C_1-C_4) lineal o ramificado y $-O$ -alquilo (C_1-C_4);

R_3 y R_3' son radicales, iguales o diferentes, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, radical acilo (C_1-C_{18}), alquilo (C_1-C_{18}) lineal o ramificado y alqueno (C_2-C_{18}) lineal o ramificado; donde el radical está opcionalmente sustituido con al menos un radical seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo OH, $-SO_3M$ y $-N(R_{12})_3^+ X^-$ y un grupo de fórmula general (III)



en el que

$m = 0$ ó 1 ;

$p = 0, 1, 2, 3$ ó 4 ;

R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} y R_{17} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en un radical alquilo (C_1-C_6); un radical alcoxi (C_1-C_6) y un radical $-OSi(R_{18})_3$;

R_{18} representa un radical alquilo (C_1-C_6) o un radical alcoxi (C_1-C_6);

R_{12} representa un radical alquilo (C_1-C_6); y

M es H, Na, K o trietanolamina;

X^- representa un anión de un ácido dermatológica, cosmética y/o farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la presente invención es el método para preparar un compuesto de acuerdo con el primer aspecto de la invención.

Por lo tanto, también forman parte de la presente invención formulaciones cosméticas, dermatológicas o farmacéuticas que incluyen uno o más compuestos de fórmula general (I), de acuerdo con el primer aspecto de la invención, y al menos un vehículo o excipiente cosmética, dermatológica o farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, las formulaciones además incluyen al menos un filtro orgánico, orgánico micronizado o inorgánico frente a la radiación solar, o una sustancia activa.

Un cuarto aspecto de la presente invención se refiere al uso de los compuestos de acuerdo con el primer aspecto de la invención

a) en una formulación cosmética, dermatológica o farmacéutica como agente de filtración de la radiación UV;

b) para fabricar una formulación para la protección de la piel, labios o tejidos relacionados de un mamífero frente a la radiación solar;

c) para fabricar una formulación para uso preventivo, como coadyuvante en el tratamiento de patologías producidas por radiación ultravioleta en la piel, labios y/o tejidos relacionados de un mamífero, tales como erupciones polimorfas ligeras, fotoenvejecimiento, queratosis actínica, vitiligo, urticaria solar, dermatitis actínica crónica y *xeroderma pigmentosum*.

Estos aspectos mencionados anteriormente de la invención también pueden formularse en una expresión equivalente como al menos un compuesto o mezcla de compuestos de acuerdo con el primer aspecto de la invención, para uso en una formulación cosmética, dermatológica, farmacéutica o veterinaria como agente de filtración de la radiación UV, protector de la piel, labios y/o tejidos relacionados de un mamífero frente a la radiación solar, así como para el uso preventivo, como coadyuvante en el tratamiento de patologías producidas por radiación ultravioleta en la piel, labios y/o tejidos relacionados de un mamífero, tales como erupciones polimorfas ligeras, fotoenvejecimiento, queratosis actínica, vitiligo, urticaria solar, dermatitis actínica crónica y *xeroderma pigmentosum*.

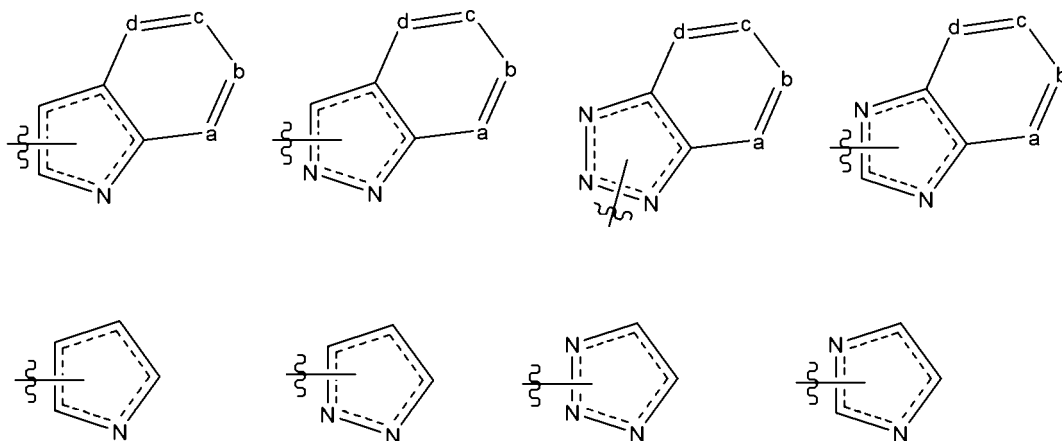
Preferiblemente, dicha formulación se aplica tópicamente.

En una realización preferida, dicho mamífero es un ser humano.

Las propiedades de los compuestos de fórmula general (I) hacen que estos compuestos también sean útiles como fotoestabilizadores de polímeros sintéticos y como filtro solar para fibras textiles. Por lo tanto, otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de los compuestos de acuerdo con el primer aspecto de la invención como fotoestabilizadores de polímeros sintéticos y como filtro solar para fibras textiles.

Descripción detallada de la invención

De acuerdo con una realización de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que R_1 se selecciona entre el grupo que consiste en



donde a, b, c y d se seleccionan independientemente entre C y N;

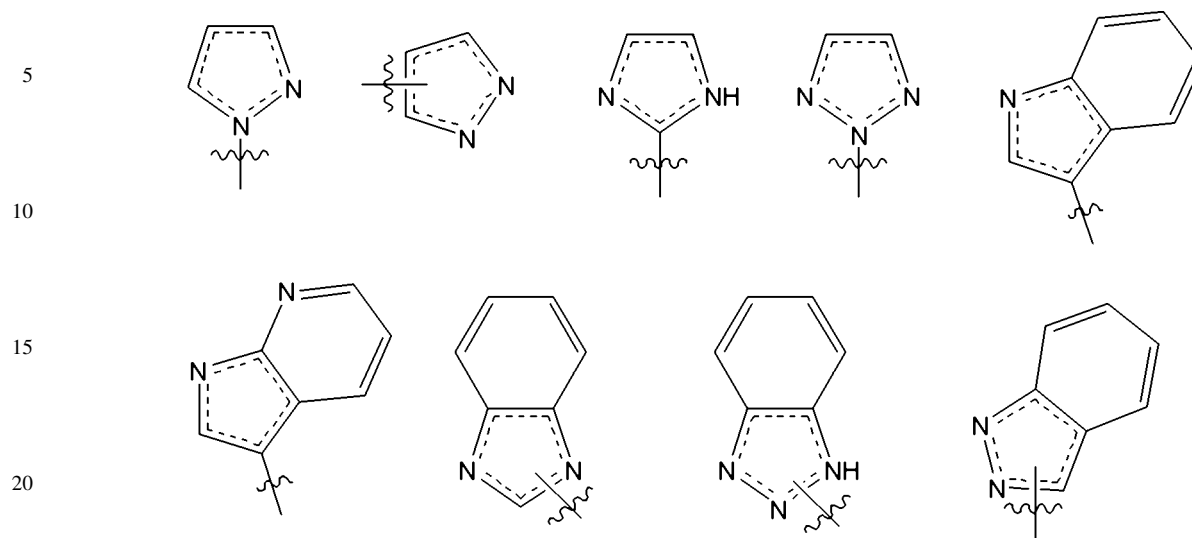
la línea ondulada muestra el punto de unión del resto;

la línea discontinua representa la presencia o ausencia de un doble enlace;

donde R_1 está opcionalmente sustituido con al menos un radical seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, alquilo (C_1 - C_8) lineal o ramificado, alqueno (C_2 - C_8) lineal o ramificado, $-OR_6$, $-COR_6$, $-COOR_6$, $-OC(O)R_6$, $-C(O)NR_7R_8$, $-R_9NR_7R_8$, $-R_9PO(OR_{10})_2$, $-SR_{11}$, $-SO-R_{11}$, $-SO_2-R_{11}$, $-SO_3M$, $-NHSO_2-R_{11}$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NR_7R_8$ y un anillo aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido que tiene 5-6 miembros; seleccionándose el sustituyente entre el grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, alquilo (C_1 - C_8) lineal o ramificado, alqueno (C_2 - C_8) lineal o ramificado, $-OR_6$, $-COR_6$, $-COOR_6$, $-OC(O)R_6$, $-C(O)NR_7R_8$, $-R_9NR_7R_8$, $-R_9PO(OR_{10})_2$, $-SR_{11}$, $-SO-R_{11}$, $-SO_2-R_{11}$, $-SO_3M$, $-NHSO_2-R_{11}$, $-SO_2-NR_7R_8$ y $-NR_7R_8$;

siendo R_6 - R_{11} y M como se han definido anteriormente.

De acuerdo con una realización preferida, R_1 se selecciona entre el grupo que consiste en

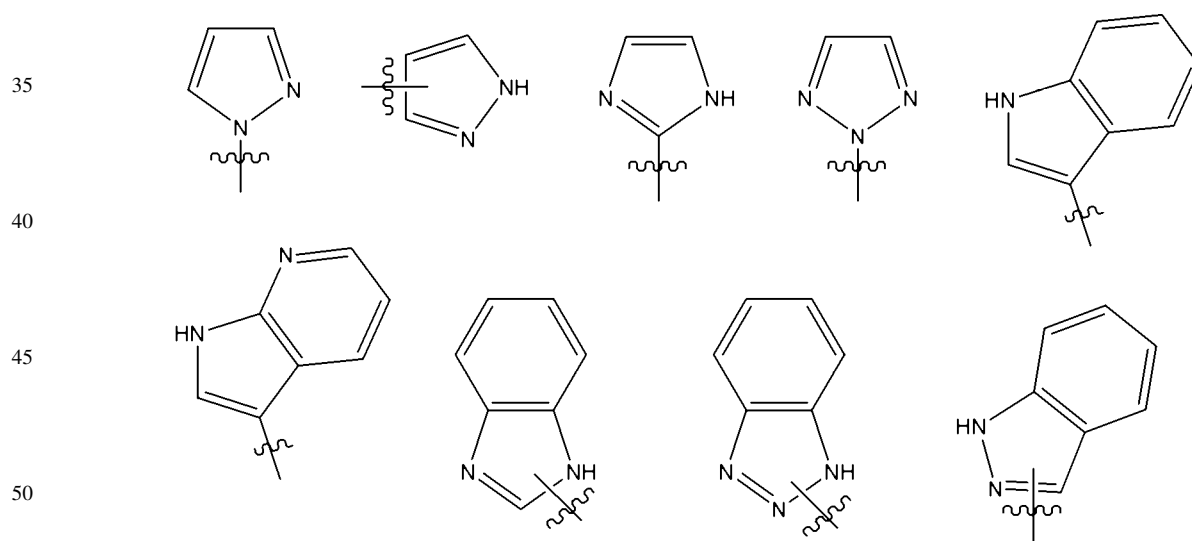


donde la línea ondulada muestra el punto de unión del resto;

la línea discontinua representa la presencia o ausencia de un doble enlace; y

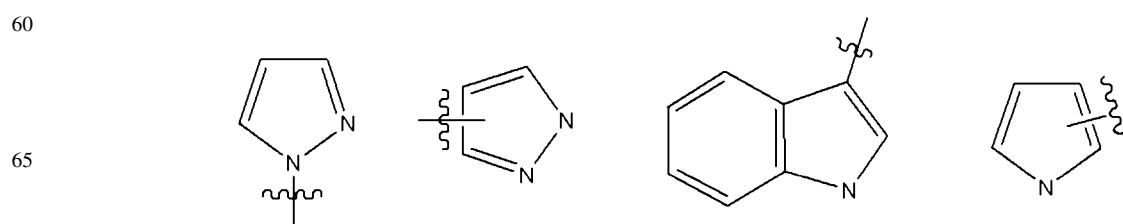
donde R_1 está opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente.

30 En otra realización preferida, esta invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) en la que R_1 se selecciona entre el grupo que consiste en



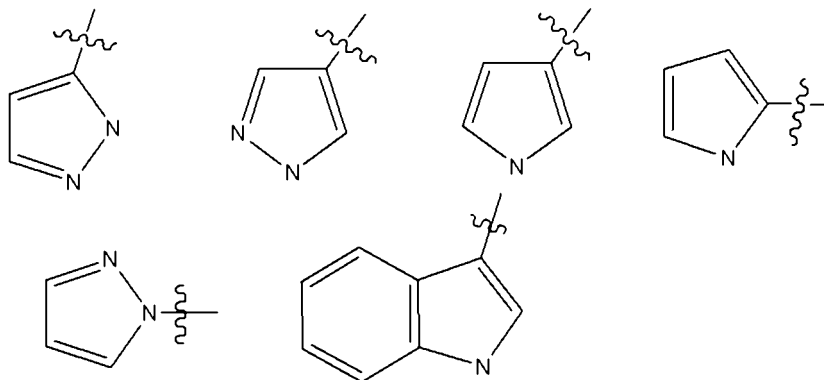
55 donde la línea ondulada muestra el punto de unión del resto; y donde R_1 está opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente.

De acuerdo con una realización particularmente preferida, esta invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) en la que R_1 se selecciona entre el grupo que consiste en



donde la línea ondulada muestra el punto de unión del resto; y donde R_1 está opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente.

Se prefieren más aquellos en los que R_1 se selecciona entre el grupo que consiste en



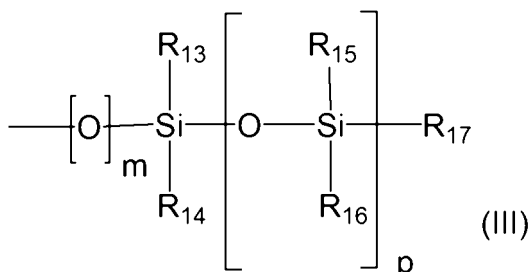
donde la línea ondulada muestra el punto de unión del resto; y donde R_1 está opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente.

En una realización más preferida, esta invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) en la que R_1 está sustituido con al menos un radical seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C_1 - C_8) lineal o ramificado, $-OR_6$, $-NR_7R_8$ y un anillo aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido que tiene 5-6 miembros; seleccionándose los sustituyentes, si están presentes, entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo (C_1 - C_8) lineal o ramificado, $-OR_6$, $-COR_6$, $-NR_7R_8$ y $-SO_3M$.

En otra realización más preferida, R_1 está sustituido con al menos un radical seleccionado entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, butilo, isobutilo, isopentilo, 2-etilbutilo, OH, metoxi, etoxi, 2-etilhexilo, 2-etilhexiloxi, bencilo, fenilo opcionalmente sustituido, seleccionándose los sustituyentes, si están presentes, entre OH, metilo, etilo, metoxi, etoxi, dimetilamino, $-SO_3M$ y $-NH_2$.

De acuerdo con otra realización, esta invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) en la que R_2 y R_2' son radicales, iguales o diferentes, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, metoxi y etoxi. Se prefieren particularmente aquellos en los que R_2 y R_2' son metilo.

De acuerdo con otra realización, esta invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) en la que R_3 y R_3' son radicales, iguales o diferentes, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, propilo, *iso*-propilo, butilo, *terc*-butilo, *iso*-amilo, hexilo, 2-etilhexilo, 2-etiloctilo, 2-butiloctilo, 2-hexildecilo, 2-etilbutoxi, 3,7-dimetiloctilo, $-CO$ -metilo, $-CO$ -etilo, $-CO$ -propilo, $-CO$ -*iso*-propilo, $-CO$ -butilo, $-CO$ -*terc*-butilo, $-CO$ -hexilo, $-CO$ -octilo; donde el radical está opcionalmente sustituido con al menos un radical seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo OH, $-SO_3M$ y $-N(Me)_3^+ X^-$ o cualquier otro grupo de fórmula general (III)

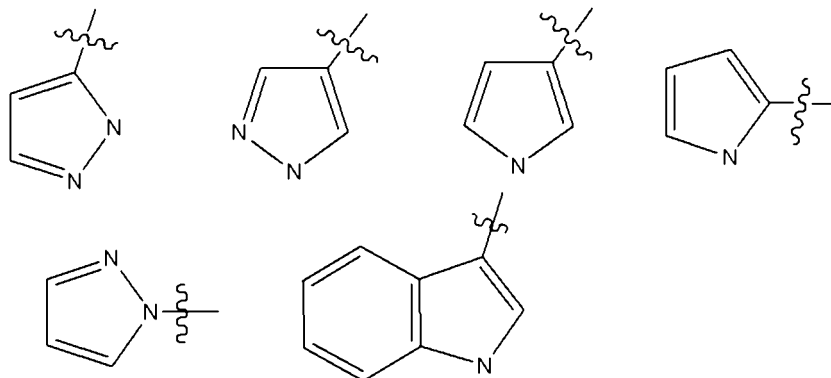


siendo R_{13} - R_{17} , m y p como se han definido anteriormente.

En otra realización preferida, esta invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) en la que R_3 y R_3' son radicales, iguales o diferentes, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, butilo, *terc*-butilo, *iso*-amilo, hexilo, 2-etilhexilo, 2-butiloctilo, 2-hexildecilo.

De acuerdo con una realización particularmente preferida, esta invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) en la que

R_1 se selecciona entre el grupo que consiste en



donde la línea ondulada muestra el punto de unión del resto;

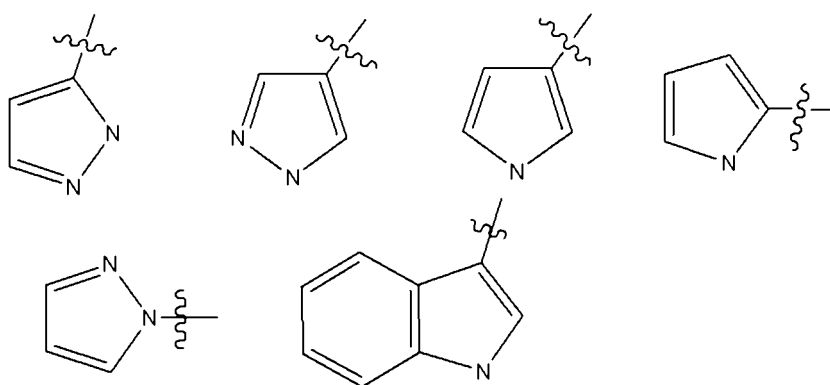
donde R_1 está opcionalmente sustituido, y los sustituyentes, si están presentes, se seleccionan entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, butilo, isobutilo, 2-etilbutilo, OH, metoxi, etoxi, 2-etilhexilo, 2-etilhexiloxi, bencilo y fenilo opcionalmente sustituido, donde los sustituyentes, si están presentes, se seleccionan entre OH, metilo, etilo, metoxi, etoxi, dimetilamino, $-SO_3M$ y $-NH_2$;

R_2 y R_2' son radicales, iguales o diferentes, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, metoxi y etoxi;

R_3 y R_3' son radicales, iguales o diferentes, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, butilo, *terc*-butilo, *iso*-amilo, hexilo, 2-etilhexilo, 2-etiloctilo, 2-butiloctilo, 2-hexildecilo, 2-etilbutoxi, 3,7-dimetiloctilo, $-CO$ -metilo, $-CO$ -etilo, $-CO$ -propilo, $-CO$ -*iso*-propilo, $-CO$ -butilo, $-CO$ -*terc*-butilo, $-CO$ -hexilo y $-CO$ -octilo.

Se prefieren aún más particularmente aquellos en los que

R_1 se selecciona entre el grupo que consiste en



donde la línea ondulada muestra el punto de unión del resto;

R_1 está sustituido con al menos un radical seleccionado entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, butilo, isobutilo, 2-etilbutilo, OH, metoxi, etoxi, 2-etilhexilo, 2-etilhexiloxi, bencilo y fenilo;

R_2 y R_2' son metilo;

R_3 y R_3' son radicales, iguales o diferentes, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, butilo, *terc*-butilo, *iso*-amilo, hexilo, 2-etilhexilo, 2-butiloctilo, 2-hexildecilo.

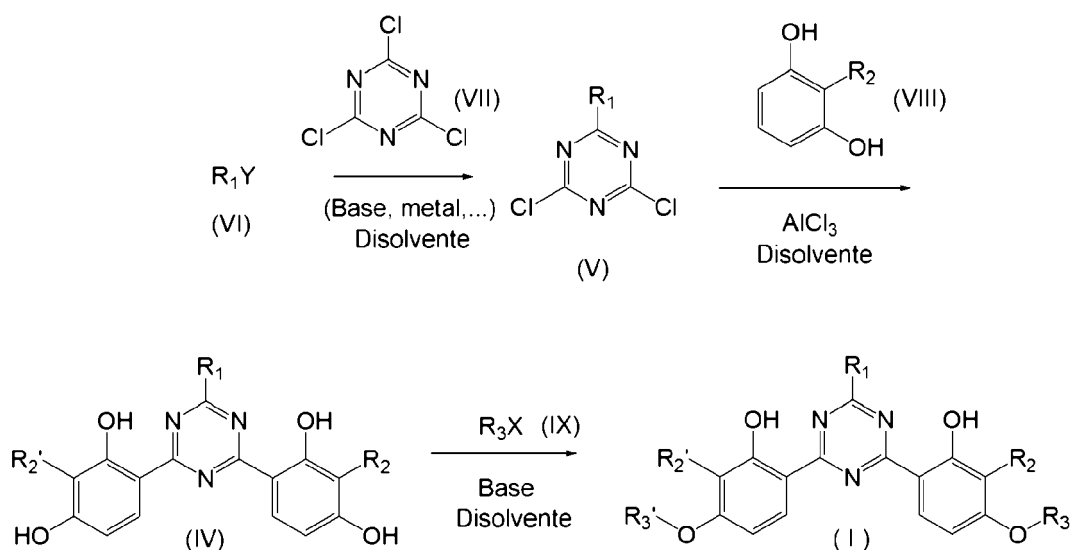
Se prefieren particularmente:

- (1) 2-(1-metil-pirazol-5-il)-4,6-bis[4-(2-etilhexiloxi)-3-metil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina.
- 5 (2) 2-(1-metil-pirazol-5-il)-4,6-bis[4-(2-butiloctiloxi)-3-metil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina.
- (3) 6,6'-(6-(1-metil-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol).
- (4) 6,6'-(6-(1-metil-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-butiloctiloxi)-2-metilfenol).
- 10 (5) 6,6'-(6-(1-(2-etilhexil)-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol).
- (6) 6,6'-(6-(1-(2-etilhexil)-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-butiloctiloxi)-2-metilfenol).
- 15 (7) 6,6'-(6-(1-(2-etilhexil)-5-metoxi-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol).
- (8) 6,6'-(6-(1-(2-etilhexil)-2-metil-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol).
- (9) 6,6'-(6-(1-(2-etilhexil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol).
- 20 (10) 6,6'-(6-(1-(2-etilhexil)-5-(4-metoxifenil)-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol).
- (11) 6,6'-(6-(1-(2-etilhexil)-5-fenil-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol).
- 25 (12) 6,6'-(6-(1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol).
- (13) 6,6'-(6-(4-metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol).
- (14) 6,6'-(6-(4-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol).
- 30 (15) 2-(1-Metil-pirazol-5-il)-4,6-bis[4-(2-butiloctiloxi)-3-metil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina.
- (16) 2-(1-metil-pirazol-5-il)-4,6-bis[4-(2-butiloctiloxi)-3-metil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina.
- 35 (17) 6,6'-(6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol).
- (18) 2-(1-isopentil-pirazol-5-il)-4,6-bis[4-(2-etilhexiloxi)-3-metil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina.
- 40 (19) 6,6'-(6-(1-metil-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol).
- (20) 6,6'-(6-(1-metil-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-butiloctiloxi)-2-metilfenol).
- (21) 6,6'-(6-(1-(2-etilhexil)-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol).
- 45 (22) 6,6'-(6-(1-(2-etilhexil)-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-butiloctiloxi)-2-metilfenol).
- (23) 6,6'-(6-(1-(2-Etilhexil)-5-metoxi-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol).
- (24) 6,6'-(6-(1-(2-Etilhexil)-2-metil-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol).
- 50 (25) 6,6'-(6-(1-(2-Etilhexil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol).
- (26) 6,6'-(6-(1-(2-Etilhexil)-5-(4-metoxifenil)-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol).
- 55 (27) 6,6'-(6-(1-(2-Etilhexil)-5-fenil-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol).
- (28) 6,6'-(6-(1-(2-Isobutil)-5-metoxi-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol).
- 60 (29) 6,6'-(6-(1-Isopentil-5-metoxi-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol).
- (30) 6,6'-(6-(1-Butil-5-metoxi-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol).
- 65 (31) 6,6'-(6-(1-(2-Etilbutil)-5-metoxi-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol).
- (32) 6,6'-(6-(1-(2-etilhexil)-5-metoxi-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilbutoxi)-2-metilfenol).

- (33) 6,6'-(6-(1-(2-etilhexil)-5-metoxi-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-isobutoxi-2-metilfenol).
- (34) 6,6'-(6-(1-(2-etilhexil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol).
- (35) 6,6'-(6-(1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol).
- (36) 6,6'-(6-(4-metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol).
- (37) 6,6'-(6-(4-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol).
- (38) 6,6'-(6-(1H-indazol-1-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol).
- (39) 2-(1-bencil-1H-pirrol-2-il)-4,6-bis[4-(2-etilhexiloxi)-3-metil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina
- (40) 2-(1-bencil-1H-pirrol-2-il)-4-[2,4-bis(hidroxi)-3-metil-fenil]-6-[4-(2-etilhexiloxi)-3-metil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina.
- (41) 2-(1-bencil-1H-pirrol-2-il)-4-[4-(2-etilhexiloxi)-3-metil-2-(2-etilhexiloxi)-fenil]-6-[4-(2-etilhexiloxi)-3-metil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina.
- (42) 6,6'-(6-(1-bencil-1H-pirrol-2-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(2-metil-3-(tetradeciloxi)fenol).
- (43) 2-(1-bencil-1H-pirrol-2-il)-4,6-bis[4-(3,7-dimetiloctiloxi)-3-metil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina.
- (44) 2-(1-bencil-1H-pirrol-2-il)-4,6-bis[4-(2-butiloctiloxi)-3-metil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina.
- (45) 2-(1-bencil-1H-pirrol-2-il)-4,6-bis[4-(2-hexildeciloxi)-3-metil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina.
- (46) 2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-4,6-bis[4-(2-etilhexiloxi)-3-metil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina.
- (47) 2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-4,6-bis[4-(2-butiloctiloxi)-3-metil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina.
- (48) 2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-4,6-bis[4-(2-hexildeciloxi)-3-metil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina.
- (49) 2-(1-(2-etilhexil)-1H-pirrol-2-il)-4,6-bis[4-(2-etilhexiloxi)-3-metil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina.
- (50) 2-(1-(2-etilhexil)-1H-pirrol-2-il)-4,6-bis[4-(2-butiloctiloxi)-3-metil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina.
- (51) 2-(1-bencil-1H-pirrol-2-il)-4,6-bis[4-(2-etilhexiloxi)-3-propil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina.

El proceso que se describe en el Esquema de Reacción 1 muestra cómo obtener los compuestos de fórmula general (I).

Esquema de reacción 1



El compuesto de fórmula general (V) se obtiene por reacción de triclorotriazina (VII) con el compuesto R_1Y (VI) adecuado, en el que R_1 es como se ha definido anteriormente e Y es hidrógeno, cloro, bromo, tosilo o mesilo. Será necesario, dependiendo de la naturaleza de R_1Y y/o del modo de unión al núcleo de triazina, el uso de una base, tal como BuLi, Na_2CO_3 , NaH... o Mg para tener el reactivo de Grignard correspondiente o un ácido borónico o un derivado de ácido borónico, en un disolvente inerte tal como tolueno, xileno (mezcla de isómeros), 1,4-dioxano, éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,2-dicloroetano, N-metilpirrolidona, N,N-dimetilformamida o sulfolano a una temperatura que varía de -78°C a su punto de ebullición.

El compuesto de fórmula general (IV) se obtiene por reacción de Friedel-Crafts del resto de resorcinol (VIII) deseado con el compuesto de fórmula general (V) en presencia de un ácido Lewis, en particular cloruro de aluminio, en un disolvente inerte tal como xileno (mezcla de isómeros), 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, N-metilpirrolidona, N,N-dimetilformamida, 1,2-dicloroetano, sulfolano... a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a su punto de ebullición.

El proceso de eterificación de los grupos *p*-hidroxilo que encabezan los compuestos de fórmula general (I) se realiza por alquilación de los compuestos de fórmula general (IV) con un compuesto de fórmula general (IX), en la que R_3 es como se ha definido anteriormente y X es un grupo saliente tal como cloro, bromo, tosilo o mesilo, en presencia de una base, tal como hidróxido sódico, hidruro sódico, carbonato de cesio, carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de litio, *tert*-butóxido sódico y *tert*-butóxido potásico, en un disolvente polar apropiado tal como 2-metoxietanol, 2-etoxietanol, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, N-metilpirrolidona, N,N-dimetilformamida, sulfolano o etanol, a una temperatura que varía entre la temperatura ambiente y su punto de ebullición.

Debe apreciarse que el producto final y todos los intermedios pueden estar purificados, pero no tienen que estarlo.

La purificación y el aislamiento de los compuestos de la invención de fórmula general I pueden realizarse, si se requiere, por métodos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica, por ejemplo, métodos cromatográficos o recristalización.

Como se ilustra en el Ejemplo 15, los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención tienen propiedades fisicoquímicas tales como absorción de luz ultravioleta, que permite su uso como agentes protectores frente a radiación UV. Particularmente, los compuestos de fórmula (I) absorben en el intervalo de radiación ultravioleta tanto del tipo A como B, por lo que dichos derivados son útiles como agentes absorbentes de radiación UV y eficaces simultáneamente en la protección frente a radiación UV-A y UV-B.

Por lo tanto, también son un objeto de la presente invención las formulaciones cosméticas, dermatológicas o farmacéuticas que incluyen uno o más compuestos de fórmula general (I), de acuerdo con el primer aspecto de la invención, y al menos un vehículo o excipiente cosmética, dermatológica o farmacéuticamente aceptable.

En una realización preferida, dicha formulación cosmética, dermatológica o farmacéutica también incluye al menos un filtro orgánico, orgánico micronizado o inorgánico frente a la radiación solar. En otra realización preferida, dicha formulación también incluye al menos una sustancia activa.

Dicha formulación cosmética, dermatológica o farmacéutica puede adaptarse para aplicarse a la piel y a los labios en forma de: una dispersión vesicular no iónica, emulsión, crema, loción, gel, aerosol, crema-gel, suspensión, dispersión, polvo, adhesivo sólido, espuma, pulverización, aceite, ungüento o fluido, entre otros.

De formar similar, dicha formulación puede adaptarse para aplicarse al cabello en forma de un champú, loción, gel, fluido, laca, espuma, tinte, emulsión, crema o pulverización, entre otros, y sobre las uñas en forma de un esmalte de uñas, aceite o gel, entre otros.

Además, los filtros orgánicos, orgánicos micronizados e inorgánicos se seleccionan entre los aceptables según la legislación del país.

Por ejemplo, los filtros orgánicos pueden seleccionarse entre los aprobados por el Consejo de la Comunidad Europea (texto revisado de la Directiva Europea 76/768/EEC Anexo 7, páginas 76-81, publicado con fecha 15.10.2003) y por la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos (véase, por ejemplo, "Food and Drugs, Sunscreen drug products for over-the-counter human use", título 21, volumen 5 del Código de Reglamentos Federales, revisado el 1 de Abril de 2004), tales como antranilatos; derivados de alcanfor, derivados de dibenzoilmetano; derivados de benzotriazol; derivados de difenilacrilato; derivados cinámicos; derivados salicílicos; derivados de triazina tales como los descritos en las patentes EP-863145, EP-517104, EP-570838, EP-796851, EP-775698 y EP-878469; derivados de benzofenona; derivados de benzalmalonato; derivados de de bencimidazol e imidazolina; derivados del ácido *p*-aminobenzóico; filtros poliméricos y filtros de silicona.

Los filtros inorgánicos apropiados incluyen, por ejemplo, óxidos metálicos y pigmentos tratados y no tratados, nanopigmentos tales como dióxido de titanio (amorfo o cristalino), óxidos de hierro, cinc, circonio o cerio. Además, son agentes de recubrimiento convencionales alúmina y/o estearato de aluminio. Son ejemplos de óxidos metálicos no tratados como filtros inorgánicos (no recubiertos) los descritos en las solicitudes de patente EP518772 y EP518773.

Las formulaciones cosméticas, dermatológicas y farmacéuticas de la presente invención pueden contener además aditivos y adyuvantes que pueden seleccionarse entre ácidos grasos, disolventes orgánicos, agentes espesantes, agentes suavizantes, antioxidantes, opacificantes, estabilizadores, emolientes, hidroxiácidos, agentes antiespumantes, agentes hidratantes, vitaminas, fragancias, conservantes, tensioactivos, agentes secuestrantes, polímeros, propelentes, agentes acidificadores o basificadores, colorantes, tintes, dihidroxiacetona, repelentes de insectos o cualquier otro ingrediente usado comúnmente en formulaciones cosméticas, y en particular en la producción de composiciones fotoprotectoras.

Los ejemplos de sustancias/ácidos grasos incluyen, entre otros, aceites o ceras o mezclas de los mismos y pueden incluir ácidos grasos, alcoholes grasos y ésteres de ácidos grasos. Los aceites se seleccionan, ventajosamente, entre aceites animales, vegetales o sintéticos y, en particular, entre vaselina líquida, parafina líquida, aceites de silicona volátiles y no volátiles, isoparafinas, polialfaolefinas o aceites fluorados o perfluorados. De forma similar, las ceras se seleccionan, ventajosamente, entre ceras animales, vegetales, minerales o sintéticas bien conocidas para los especialistas en la técnica. Los ejemplos de disolventes orgánicos incluyen alcoholes cortos y polioles.

Los espesantes se seleccionan, ventajosamente, entre polímeros reticulados de ácido acrílico, gomas de algarrobilla modificadas y no modificadas, celulosas y gomas xantanas, tales como gomas de algarrobilla hidroxipropiladas, metilhidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxietilcelulosa.

Cuando se seleccionan los excipientes, adyuvantes etc., el especialista en la técnica se asegurará de que no afectan a la actividad de los derivados de bis-resorcinil triazina de fórmula general (I) de acuerdo con la invención.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones, se entiende que la palabra “comprende” y variaciones de la palabra tales como “que comprende” no excluyen otras características técnicas, aditivos, componentes o etapas.

Además, la presente invención incluye todas las posibles combinaciones de grupos particulares y preferidos descritos anteriormente en este documento.

Otros objetos, ventajas y características adicionales de la invención serán evidentes para los especialistas en la técnica después del examen de la descripción o pueden aprenderse por la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración y no deben considerarse limitantes de la presente invención.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1.-

A) Perfil UV de los compuestos de los ejemplos 1 y 2.

B) Perfil UV de los compuestos de los ejemplos 3, 4, 5 y 6.

Figura 2.-

A) Perfil UV de los compuestos de los ejemplos 7, 8, 9 y 10.

B) Perfil UV de los compuestos de los ejemplos 11, 12, 13 y 14.

Figura 3.-

A) Perfil UV de los compuestos de los ejemplos 15, 16, 17 y 18.

B) Perfil UV de los compuestos de los ejemplos 19, 20, 21 y 22.

Figura 4.-

A) Perfil UV de los compuestos de los ejemplos 23, 24, 25 y 26.

B) Perfil UV de los compuestos de los ejemplos 27, 28, 29 y 30.

Figura 5.-

A) Perfil UV de los compuestos de los ejemplos 32 y 34.

B) Perfil UV de los compuestos de los ejemplos 35, 36, 37 y 38.

Figura 6.-

A) Perfil UV de los compuestos de los ejemplos 39, 40, 41 y 42.

B) Perfil UV de los compuestos de los ejemplos 43, 44, 45 y 46.

Figura 7.

A) Perfil UV de los compuestos de los ejemplos 47, 4, 49, 50 y 51.

Figura 8.- Foto-estabilidad en Miglyol 812 después de 2 h de irradiación de los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 4, 5, 6, 7, 12 y 14 en comparación con *bis*-etilhexiloxifenol metoxifenil triazina (BEMT) y *terc*-butil metoxidibenzoil metano (BMDBM).

Figura 9.- Foto-estabilidad en Miglyol 812 después de 4 h de irradiación de los compuestos de los Ejemplos 1, 5, 8, 9, 12 y 14 en comparación con *bis*-etilhexiloxifenol metoxifenil triazina (BEMT) y *terc*-butil metoxidibenzoil metano (BMDBM).

Figura 10.- Foto-estabilidad en Miglyol 812 después de 2 h de irradiación de los compuestos de los Ejemplos 15, 16, 19, 21, 22, 23, 26, 35, 37, 39, 44, 45, 46, 47, 49 y 50 en comparación con *bis*-etilhexiloxifenol metoxifenil triazina (BEMT) y *terc*-butil metoxidibenzoil metano (BMDBM).

Figura 11.- Foto-estabilidad en Miglyol 812 después de 4 h de irradiación de los compuestos de los Ejemplos 15, 17, 21, 23, 24, 25, 26, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 37 y 38 en comparación con *bis*-etilhexiloxifenol metoxifenil triazina (BEMT) y *terc*-butil metoxidibenzoil metano (BMDBM).

Figura 12.- Foto-estabilidad en Miglyol después de 2 h de irradiación del Ejemplo 7 junto con metoxicinamato de etilhexilo (EHMC).

Figura 13.- Foto-estabilidad en Miglyol después de 4 h de irradiación de los Ejemplos 1 y 12 junto con *terc*-butil metoxidibenzoil metano (BMDBM).

Figura 14.- Foto-estabilidad en Miglyol después de 2 h de irradiación de los Ejemplos 23 y 29 en combinación con etilhexil metoxicinamato (EHMC).

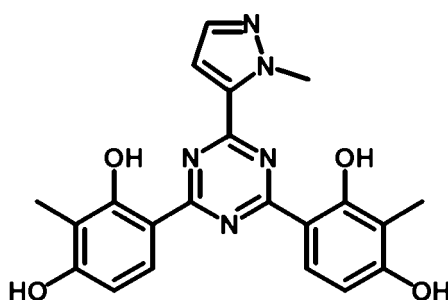
Figura 15.- Foto-estabilidad en Miglyol después de 4 h de irradiación de los Ejemplos 15, 16, 17, 35 y 38 en combinación con *terc*-butil metoxidibenzoil metano (BMDBM).

Descripción detallada de realizaciones particulares

Ejemplo 1

(1) *Síntesis de 2-(1-metil-pirazol-5-il)-4,6-bis[4-(2-etilhexiloxi)-3-metil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina*

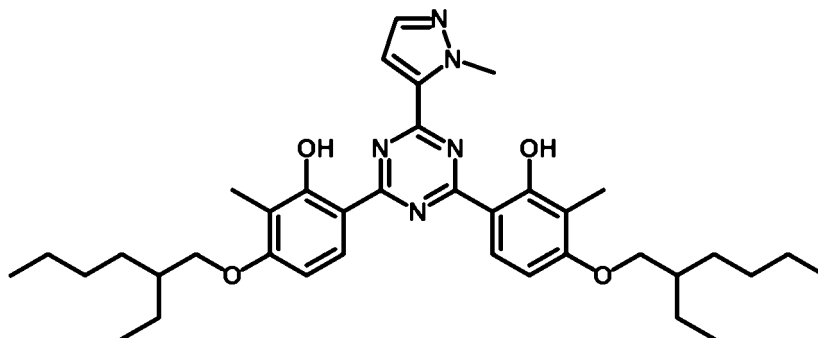
a) *2-(1-Metil-pirazol-5-il)-4,6-bis(3-metil-2,4-dihidroxifenil)-1,3,5-triazina*



A una mezcla de 2-metilresorcinol (4,27 g, 34,4 mmol) en 1,2-dicloroetano (200 ml) se le añadieron 2-(1-metil-pirazol-5-il)-4,6-dicloro-1,3,5-triazina (3,96 g, 17,2 mmol) y tricloruro de aluminio (4,58 g, 34,4 mmol) y se mantuvo a 100°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió. Se añadió HCl 2 N (120 ml) y se dejó en agitación durante 1 h. El disolvente se retiró a baja presión. Se añadió agua (50 ml) y el sólido obtenido se filtró, se lavó con agua (3 x 50 ml) y se secó. Se obtuvo 2-(1-metil-pirazol-5-il)-4,6-bis(3-metil-2,4-dihidroxifenil)-1,3,5-triazina (3,33 g, al 48%) en forma de un sólido de color amarillo.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,00 (s, 6H), 4,30 (s, 3H), 6,56 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 10,46 (s, 2H), 13,26 (m, 2H).

b) 2-(1-Metil-pirazol-5-il)-4,6-bis[4-(2-etilhexiloxi)-3-metil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina



A una solución de 2-(1-metil-pirazol-5-il)-4,6-bis(3-metil-2,4-dihidroxifenil)-1,3,5-triazina (1,5 g, 3,7 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió Na_2CO_3 (1,29 g, 12,2 mmol) y la mezcla se calentó a 70°C. Se añadió lentamente una solución de 3-(bromometil)heptano (1,97 ml, 11,1 mmol) en DMF (20 ml). Cuando la adición finalizó, el sistema se calentó a 110°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se diluyó en 7/3 de tolueno/acetona (100 ml). La fase orgánica se filtró para retirar las sales inorgánicas y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se suspendió en MeOH (50 ml), se agitó durante 16 h, se filtró y se lavó con MeOH (3 x 10 ml). El sólido se secó para formar 2-(1-metil-pirazol-5-il)-4,6-bis[4-(2-etilhexiloxi)-3-metil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina (1,4 g, al 60%), un sólido de color amarillento.

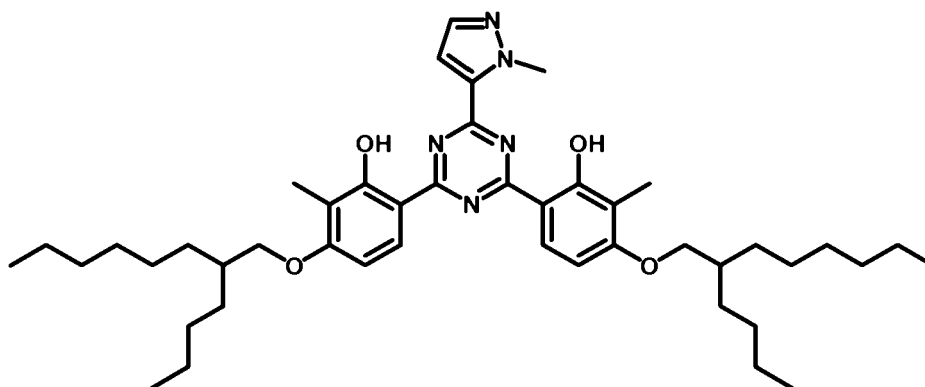
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,96 (m, 12H), 1,35 (s a, 8H), 1,51 (m, 8H), 1,78 (m, 2H), 2,19 (s, 6H), 3,97 (d, $J = 5,5$ Hz, 4H), 4,49 (s, 3H), 6,59 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,22 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,20 (m, 2H), 13,26 (m, 2H). UV: $\lambda_{\text{máx}} = 326$ nm; $\epsilon_{\text{máx}} = 43000$ $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$; $\lambda_{\text{máx}} = 352$ nm; $\epsilon_{\text{máx}} = 43000$ $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$ (CH_2Cl_2).

El perfil UV y el valor $\lambda_{\text{máx}}$ muestran una absorción equilibrada de radiación UV en las regiones UVB y UVA, haciendo a este compuesto especialmente interesante debido a su gran intervalo de cobertura/absorción de la radiación UV que llega del sol (véase la Fig. 1A).

Ejemplo 2

(2) Síntesis de 2-(1-metil-pirazol-5-il)-4,6-bis[4-(2-butiloctiloxi)-3-metil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina

a) 2-(1-Metil-pirazol-5-il)-4,6-bis[4-(2-butiloctiloxi)-3-metil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general que se ha descrito anteriormente (véase la parte 1b)) usando 2-(1-metil-pirazol-5-il)-4,6-bis(3-metil-2,4-dihidroxifenil)-1,3,5-triazina y 5-(bromometil)undecano (rendimiento del 20%, sólido de color amarillento).

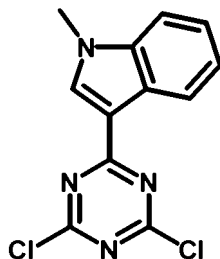
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,90 (m, 12H), 1,32 (s a, 24H), 1,46 (m, 8H), 1,83 (m, 2H), 2,19 (s, 6H), 3,96 (d, $J = 5,2$ Hz, 4H), 4,48 (s, 3H), 6,59 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,22 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,60 (m, 1H), 8,21 (m, 2H), 13,30 (m, 2H). UV: $\lambda_{\text{máx}} = 326$ nm; $\epsilon_{\text{máx}} = 43000$ $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$; $\lambda_{\text{máx}} = 352$ nm; $\epsilon_{\text{máx}} = 44000$ $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$ (CH_2Cl_2).

El perfil UV y el valor $\lambda_{\text{máx}}$ muestran una absorción equilibrada de radiación UV en las regiones UVB y UVA, haciendo a este compuesto especialmente interesante debido a su gran intervalo de cobertura/absorción de la radiación UV que llega del sol (véase la Fig. 1A).

Ejemplo 3

(3) *Síntesis de 6,6'-(6-(1-metil-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol)*

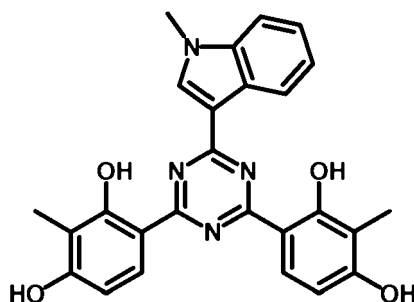
a) *3-(4,6-Dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-1-metil-1H-indol*



Una mezcla de 1-metilindol (5,0 ml, 49,6 mmol) y 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (8,9 g, 48,6 mmol) se calentó a reflujo en xileno (35 ml) durante 16 horas. El disolvente se evaporó a sequedad; se añadió acetonitrilo (35 ml) a 0°C y la mezcla se dejó en agitación durante 25 min. El sólido obtenido se filtró, se lavó con acetonitrilo frío (2 x 10 ml) y se secó para obtener 3-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-1-metil-1H-indol (2,84 g, 27,4 mmol, al 21%), en forma de un sólido de color amarillo.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 3,92 (s, 3H), 7,40 (m, 3H), 8,31 (s, 1H), 8,54 (m, 1H).

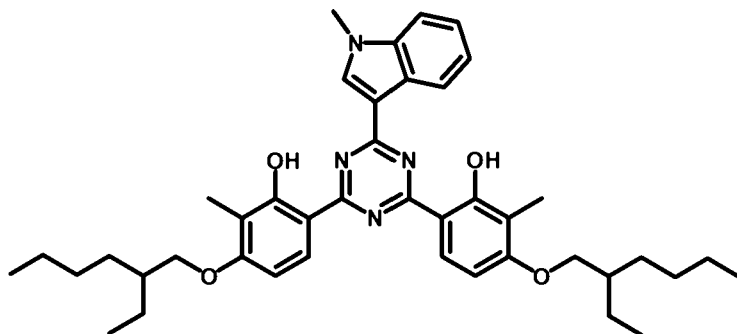
b) *4,4'-(6-(1-Metil-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(2-metilbenceno-1,3-diol)*



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general que se ha descrito anteriormente (véase la parte 1a)) usando 3-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-1-metil-1H-indol (rendimiento del 94%, sólido de color amarillo).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2,07 (s, 6H), 3,98 (s, 3H), 6,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,36 (m, 3H), 7,62 (m, 1H), 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 10,36 (s, 2H), 13,83 (s, 2H).

c) *6,6'-(6-(1-Metil-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol)*



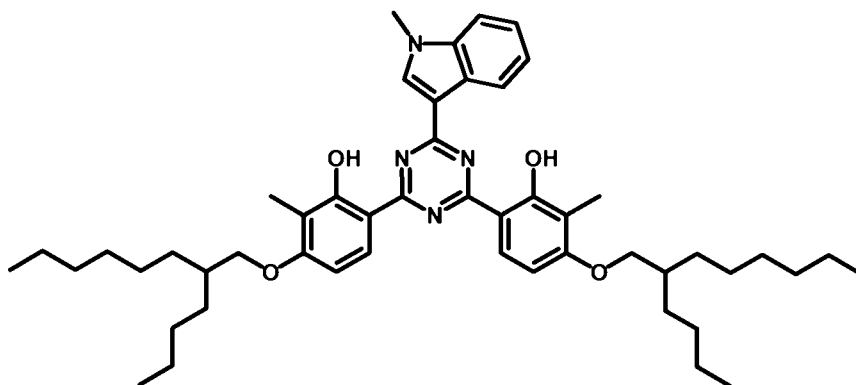
Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general que se ha descrito anteriormente (véase la parte 1b)) purificando por cromatografía en columna (rendimiento del 33%, sólido de color amarillento).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,96 (m, 12H), 1,37 (m, 8H), 1,53 (m, 8H), 1,81 (m, 2H), 2,24 (s, 6H), 3,95 (s, 3H), 4,00 (d, J = 5,5 Hz, 4H), 6,64 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,42 (m, 4H), 8,19 (s, 1H), 8,39 (m, 2H), 8,67 (m, 2H). UV: λ_{máx} = 354 nm; ε_{máx} = 63000 M⁻¹ cm⁻¹ (CH₂Cl₂).

El perfil UV y el valor λ_{máx} muestran una absorción reforzada de radiación UV en la región UVA, junto con una absorción extraordinaria en la región UVB de la que carecen la mayor parte de los agentes absorbentes de UVA. Además, su poder de absorción casi duplica al de los agentes absorbentes de UVA disponibles en el mercado (véase la Fig. 1B).

Ejemplo 4

(4) *Síntesis de 6,6'-(6-(1-metil-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-butiloctiloxi)-2-metilfenol)*



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general que se ha descrito anteriormente (véase la parte 1b)) usando 5-(bromometil)undecano y mediante purificación por cromatografía en columna (rendimiento al 63%, aceite de color amarillento).

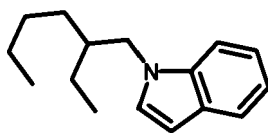
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,91 (m, 12H), 1,32 (s, 32H), 1,84 (m, 2H), 2,23 (s, 6H), 3,92 (s, 3H), 3,97 (d, J = 5,5 Hz, 4H), 6,61 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,39 (m, 4H), 8,15 (s, 1H), 8,65 (m, 2H). UV: λ_{máx} = 353 nm; ε_{máx} = 64000 M⁻¹ cm⁻¹ (CH₂Cl₂).

El perfil UV y el valor λ_{máx} muestran una absorción reforzada de radiación UV en la región UVA, junto con una absorción extraordinaria en la región UVB de la que carecen la mayoría de los agentes absorbentes de UVA. Además, su poder de absorción casi duplica al de los agentes absorbentes de UVA disponibles en el mercado (véase la Fig. 1B).

Ejemplo 5

(5) *Síntesis de 6,6'-(6-(1-(2-etilhexil)-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol)*

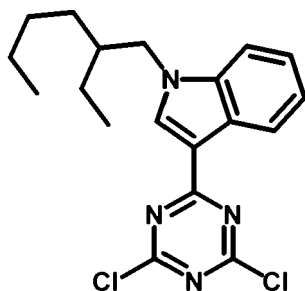
a) *1-(2-etilhexil)-1H-indol*



Se introdujeron indol (5 g, 42,68 mmol, 1 equiv.) y NaH al 60% (2,56 g, 64,92 mmol, 1,5 equiv.) en un matraz de fondo redondo en una atmósfera de N₂. Se añadió gota a gota DMF anh. (100 ml) a 0°C y se agitó hasta que finalizó el desprendimiento de H₂. Se añadió gota a gota 3-(bromometil)heptano (7,59 ml, 42,68 mmol, 1 equiv.) y se agitó a t.a. durante 16 horas. La mezcla en bruto se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en éter de petróleo (50 ml), se filtró y el disolvente se evaporó, obteniendo 7,6 g (rendimiento del 79%, aceite de color amarillo).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,90 (m, 6H), 1,30 (m, 8H), 1,91 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 6,49 (dd, J = 3,0, 0,8 Hz, 1H), 7,08 (dm, J = 3,0 Hz, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,20 (dt, J = 7,7 Hz, 1H), 7,34 (dm, J = 8,2 Hz, 1H), 7,63 (dm, J = 7,7 Hz, 1H).

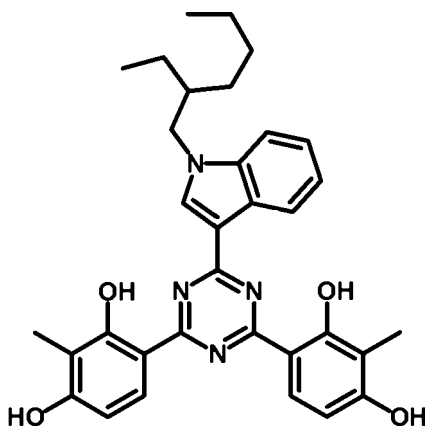
b) 3-(4,6-Dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-1-(2-etilhexil)-1H-indol



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general que se ha descrito anteriormente (véase la parte (3)a)) usando 1-(2-etilhexil)-1H-indol (rendimiento del 99%, aceite de color pardo).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,90 (m, 6H), 1,32 (m, 8H), 1,96 (m, 1H), 4,07 (m, 2H), 7,38 (s a, 3H), 8,28 (s, 1H), 8,55 (m, 1H).

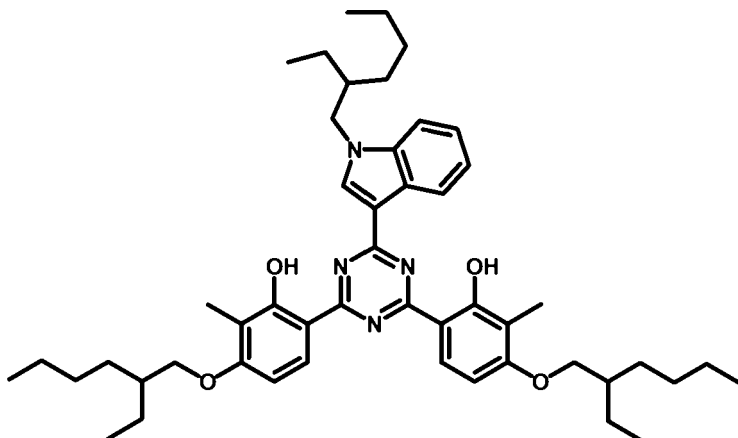
c) 4,4'-(6-(1-(2-Etilhexil)-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(2-metilbenceno-1,3-diol)



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general que se ha descrito anteriormente (véase la parte 1a)) usando 3-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-1-(2-etilhexil)-1H-indol (rendimiento del 80%, sólido de color naranja).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,83 (m, 6H), 1,24 (m, 8H), 1,92 (m, 1H), 2,07 (s, 6H), 4,27 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,62 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,62 (m, 1H), 8,10 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,44 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 10,35 (s, 2H), 13,80 (s, 2H).

d) 6,6'-(6-(1-(2-Etilhexil)-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol)



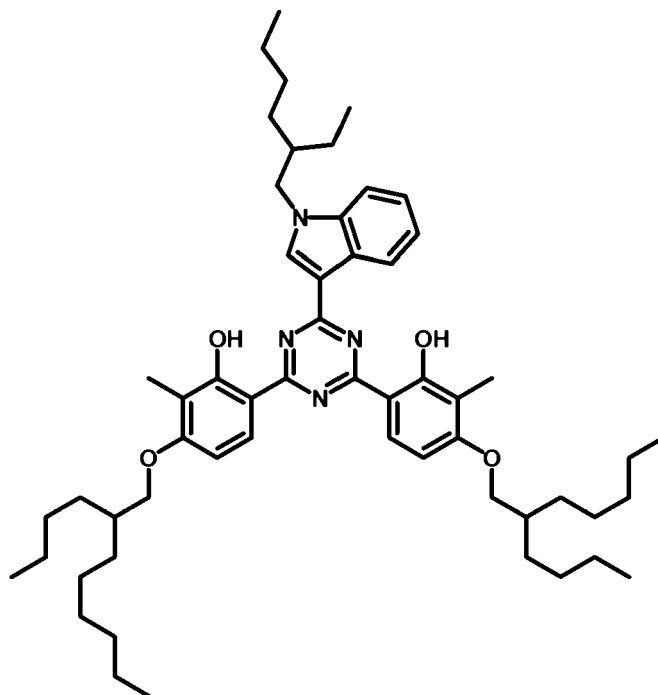
Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general que se ha descrito anteriormente (véase la parte 1b)) usando 4,4'-(6-(1-(2-etilhexil)-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(2-metilbenceno-1,3-diol) y mediante purificación por cromatografía en columna (rendimiento del 29%, aceite de color amarillento).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,96 (m, 18H), 1,37 (m, 12H), 1,53 (m, 12H), 1,79 (m, 2H), 2,01 (m, 1H), 2,24 (s, 6H), 3,99 (d, $J = 5,5$ Hz, 4H), 4,11 (m, 2H), 6,63 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,38 (m, 4H), 8,13 (s, 1H), 8,37 (m, 1H), 8,67 (m, 1H), 13,91 (s, 2H). UV: $\lambda_{\text{máx}} = 354$ nm; $\varepsilon_{\text{máx}} = 54000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ (CH_2Cl_2).

El perfil UV y el valor $\lambda_{\text{máx}}$ muestran una absorción reforzada de radiación UV en la región UVA, junto con una absorción extraordinaria en la región UVB de la que carecen la mayoría de los agentes absorbentes de UVA. Además, su poder de absorción casi duplica al de los agentes absorbentes de UVA disponibles en el mercado (véase la Fig. 1B).

Ejemplo 6

(6) *Síntesis de 6,6'-(6-(1-(2-etilhexil)-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-butiloxiloxi)-2-metilfenol)*



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general que se ha descrito anteriormente (véase la parte 1b)) usando 5-(bromometil)undecano y mediante purificación por cromatografía en columna (rendimiento del 65%, aceite de color amarillento).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,92 (m, 18H), 1,36 (m, 40H), 1,85 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 2,24 (s, 6H), 3,97 (d, $J = 5,5$ Hz, 4H), 4,10 (m, 2H), 6,62 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,38 (m, 4H), 8,13 (s, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,68 (m, 1H), 13,91 (s, 2H).

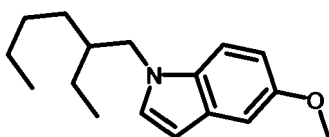
UV: $\lambda_{\text{máx}} = 354$ nm; $\varepsilon_{\text{máx}} = 54000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ (CH_2Cl_2).

El perfil UV y el valor $\lambda_{\text{máx}}$ muestran una absorción reforzada de radiación UV en la región UVA, junto con una absorción extraordinaria en la región UVB de la que carecen la mayoría de los agentes absorbentes de UVA. Además, su poder de absorción casi duplica al de los agentes absorbentes de UVA disponibles en el mercado (véase la Fig. 1B).

Ejemplo 7

(7) *Síntesis de 6,6'-(6-(1-(2-etilhexil)-5-metoxi-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol)*

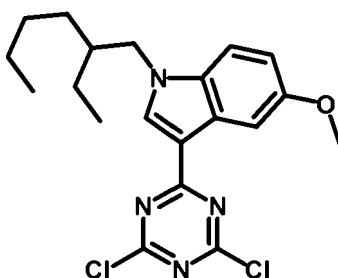
a) *1-(2-etilhexil)-5-metoxi-1H-indol*



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general que se ha descrito anteriormente (véase la parte (5)a)) usando 5-metoxi-1H-indol (rendimiento del 90%, aceite de color amarillo).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,88 (m, 6H), 1,28 (m, 8H), 1,87 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,95 (m, 2H), 6,39 (dd, J = 3,0, 1 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 9, 2,5 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H).

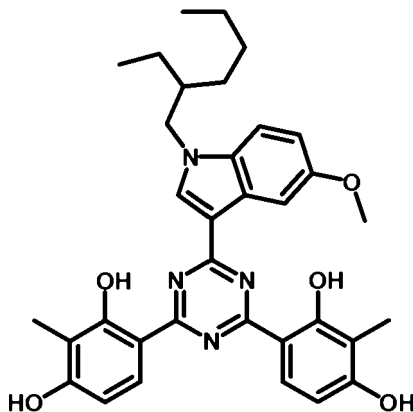
b) 3-(4,6-Dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-1-(2-etilhexil)-5-metoxi-1H-indol



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general que se ha descrito anteriormente (véase la parte (3)a)) usando 1-(2-etilhexil)-5-metoxi-1H-indol (rendimiento del 11%, aceite de color amarillo).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,90 (m, 6H), 1,30 (m, 8H), 1,94 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,03 (m, 2H), 6,97 (dd, J = 9, 2,5 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 8,04 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,23 (m, 1H).

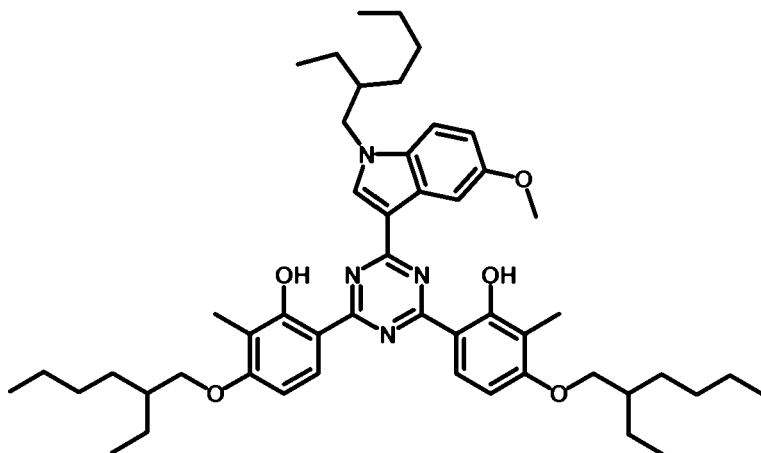
c) 4,4'-(6-(1-(2-Etilhexil)-5-metoxi-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(2-metilbenceno-1,3-diol)



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general que se ha descrito anteriormente (véase la parte 1a)) usando 3-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-1-(2-etilhexil)-5-metoxi-1H-indol (rendimiento del 64%, sólido de color amarillo).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,89 (m, 6H), 1,27 (m, 8H), 1,82 (m, 1H), 2,11 (s, 6H), 3,89 (s, 3H), 4,09 (m, 2H), 6,42 (d, J = 9 Hz, 2H), 6,79 (dd, J = 9, 2,5 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,97 (m, 2H).

d) 6,6'-(6-(1-(2-Etilhexil)-5-metoxi-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol)



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general que se ha descrito anteriormente (véase la parte 1b)) usando 4,4'-(6-(1-(2-etilhexil)-5-metoxi-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(2-metilbenceno-1,3-diol) y mediante purificación por cromatografía en columna (rendimiento del 54%, aceite de color amarillento).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,95 (m, 18H), 1,37 (m, 16H), 1,53 (m, 8H), 1,79 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 2,21 (s, 6H), 3,98 (d, J = 5,5 Hz, 4H), 4,01 (s, 3H), 4,03 (m, 2H), 6,58 (d, J = 9 Hz, 2H), 6,96 (dd, J = 9, 2,5 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,13 (s a, 2H), 8,33 (s a, 1H), 13,93 (s, 2H).

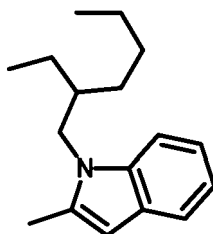
UV: λ_{máx} = 353 nm; ε_{máx} = 54000 M⁻¹ cm⁻¹ (CH₂Cl₂).

El perfil UV y el valor λ_{máx} muestran una absorción reforzada de radiación UV en la región UVA, junto con una absorción extraordinaria en la región UVB de la que carecen la mayoría de los agentes absorbentes de UVA. Además, su poder de absorción es significativamente mayor que el de los agentes absorbentes de UVA disponibles en el mercado. La sustitución en el anillo heterocíclico permite una mejor cobertura en la región UVB, sin ninguna pérdida en la cobertura de la región UVA (véase la Fig. 2A).

Ejemplo 8

(8) Síntesis de 6,6'-(6-(1-(2-etilhexil)-2-metil-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol)

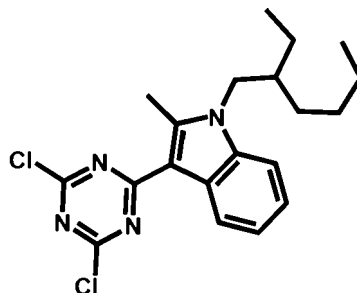
a) 1-(2-etilhexil)-2-metil-1H-indol



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general que se ha descrito anteriormente (véase la parte (5)a)) usando 2-metil-1H-indol (rendimiento del 41%, aceite de color amarillo).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,88 (m, 6H), 1,30 (m, 8H), 1,90 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 3,93 (m, 2H), 6,23 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,51 (dm, J = 7,7 Hz, 1H).

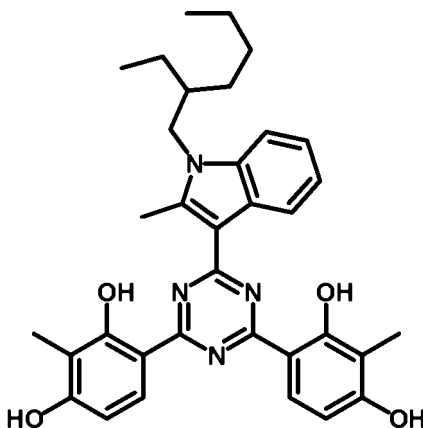
b) 3-(4,6-Dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-1-(2-etilhexil)-2-metil-1H-indol



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general que se ha descrito anteriormente (véase la parte (3)a)) usando 1-(2-etilhexil)-2-metil-1H-indol (rendimiento del 99%, aceite de color pardo).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,90 (m, 6H), 1,30 (m, 8H), 1,95 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 4,08 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,32 (m, 3H), 8,63 (m, 1H).

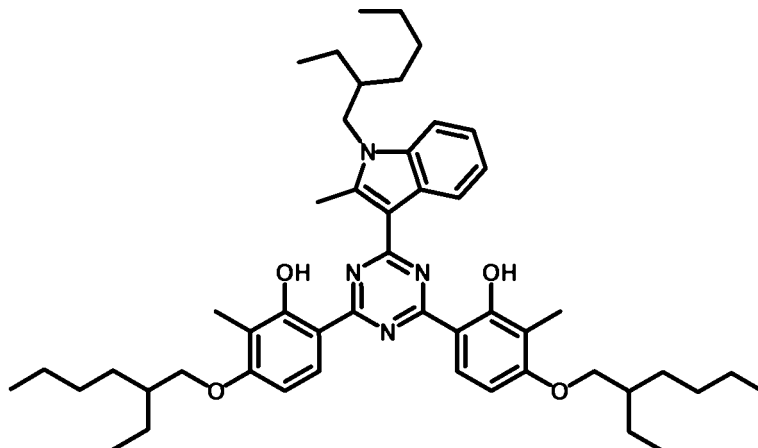
c) 4,4'-(6-(1-(2-Etilhexil)-2-metil-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(2-metilbenceno-1,3-diol)



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general que se ha descrito anteriormente (véase la parte 1a)) usando 3-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-1-(2-etilhexil)-2-metil-1H-indol (rendimiento del 84%, sólido de color amarillo).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,84 (m, 6H), 1,24 (m, 8H), 1,88 (m, 1H), 2,05 (s, 6H), 2,91 (s, 3H), 4,20 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 6,61 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 8,08 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8,29 (m, 1H), 10,34 (s, 2H), 13,72 (s, 2H).

d) 6,6'-(6-(1-(2-Etilhexil)-2-metil-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol)



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general que se ha descrito anteriormente (véase la parte 1b)) usando 4,4'-(6-(1-(2-etilhexil)-2-metil-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(2-metilbenceno-1,3-diol) y mediante purificación por cromatografía en columna (rendimiento del 40%, aceite de color amarillo).

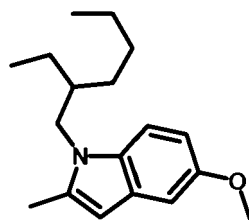
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,94 (m, 18H), 1,36 (m, 16H), 1,50 (m, 8H), 1,79 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 2,22 (s, 6H), 2,95 (s, 3H), 3,98 (d, J = 5,5 Hz, 4H), 4,08 (m, 2H), 6,61 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 8,34 (s a, 2H), 8,51 (s a, 1H), 13,71 (s, 2H). UV: λ_{máx} = 352 nm; ε_{máx} = 58000 M⁻¹ cm⁻¹ (CH₂Cl₂).

El perfil UV y el valor λ_{máx} muestran una absorción reforzada de radiación UV en la región UVA, junto con una absorción extraordinaria en la región UVB de la que carecen la mayoría de los agentes absorbentes de UVA. Además, su poder de absorción es significativamente mayor que el de los agentes absorbentes de UVA disponibles en el mercado. La sustitución en el anillo heterocíclico permite una mejor cobertura en la región UVB, sin ninguna pérdida en la cobertura de la región UVA (véase la Fig. 2A).

Ejemplo 9

(9) *Síntesis de 6,6'-(6-(1-(2-etilhexil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol)*

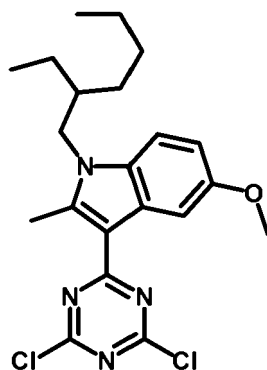
a) *1-(2-etilhexil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol*



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general que se ha descrito anteriormente (véase la parte (5)a)) usando 5-metoxi-2-metil-1H-indol (rendimiento del 36%, aceite incoloro).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,88 (m, 6H), 1,28 (m, 8H), 1,86 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,89 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 6,77 (dd, J = 9, 2,5 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 9 Hz, 1H).

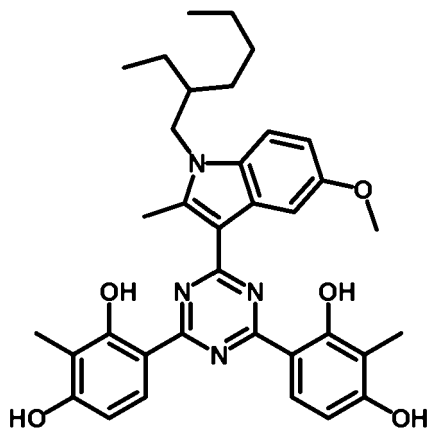
b) *3-(4,6-Dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-1-(2-etilhexil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol*



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general que se ha descrito anteriormente (véase la parte (3)a)) usando 1-(2-etilhexil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol (rendimiento del 99%, aceite de color naranja).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,81 (m, 6H), 1,21 (m, 8H), 1,83 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,97 (m, 2H), 6,83 (dd, J = 9, 2,5 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,5 Hz, 1H).

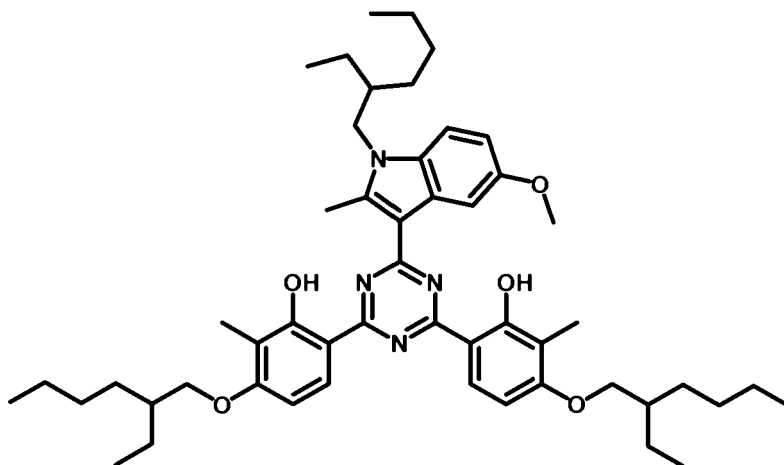
c) 4,4'-(6-(1-(2-Etilhexil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(2-metilbenceno-1,3-diol)



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general que se ha descrito anteriormente (véase la parte 1a)) usando 3-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-1-(2-etilhexil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol (rendimiento del 29%, sólido de color naranja).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,84 (m, 6H), 1,23 (m, 8H), 1,83 (m, 1H), 2,06 (s, 6H), 2,86 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,11 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 6,60 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 6,86 (dd, $J = 9, 2,5$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 10,30 (s, 2H), 13,79 (s, 2H).

d) 6,6'-(6-(1-(2-Etilhexil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol)



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general que se ha descrito anteriormente (véase la parte 1b)) usando 4,4'-(6-(1-(2-etilhexil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(2-metilbenceno-1,3-diol) y mediante purificación por cromatografía en columna (rendimiento del 65%, aceite de color amarillento).

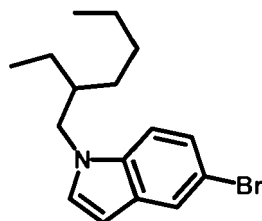
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,94 (m, 18H), 1,35 (m, 16H), 1,51 (m, 8H), 1,79 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 2,20 (s, 6H), 2,95 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 4,05 (m, 2H), 6,59 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 6,92 (dd, $J = 9, 2,5$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,34 (s, 2H), 13,81 (s, 2H). UV: $\lambda_{\text{máx}} = 351$ nm; $\epsilon_{\text{máx}} = 50000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ (CH_2Cl_2).

El perfil UV y el valor $\lambda_{\text{máx}}$ muestran una absorción reforzada de radiación UV en la región UVA, junto con una absorción extraordinaria en la región UVB de la que carecen la mayoría de los agentes absorbentes de UVA. Además, su poder de absorción es significativamente mayor que el de los agentes absorbentes de UVA disponibles en el mercado. La sustitución en el anillo heterocíclico permite una mejor cobertura en la región UVB, sin ninguna pérdida en la cobertura de la región UVA (véase la Fig. 2A).

Ejemplo 10

(10) Síntesis de 6,6'-(6-(1-(2-etilhexil)-5-(4-metoxifenil)-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol)

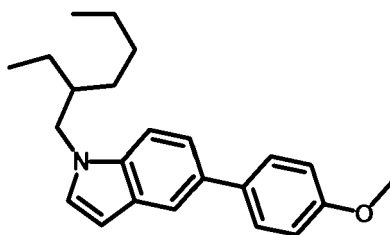
a) 5-bromo-1-(2-etilhexil)-1H-indol



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general que se ha descrito anteriormente (véase la parte (5)a)) usando 5-bromo-1H-indol (rendimiento del 89%, aceite de color amarillento).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,88 (m, 6H), 1,27 (m, 8H), 1,85 (m, 1H), 3,96 (m, 2H), 7,06 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,74 (d, $J = 2$ Hz, 1H).

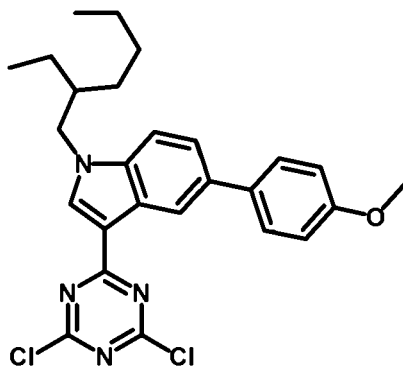
b) 1-(2-Etilhexil)-5-(4-metoxifenil)-1H-indol



En una atmósfera de Ar, se disolvieron 5-bromo-1-(2-etilhexil)-1H-indol (2 g, 6,48 mmol, 1 equiv.) y ácido 4-metoxifenilborónico (1,96 g, 12,96 mmol, 2 equiv.) en una mezcla 1/1 de tolueno/EtOH (20 ml). Se añadieron una solución de Na_2CO_3 1 M (15,3 ml, 2,35 equiv.) y una solución de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (134 mg, 0,13 mmol, 0,02 equiv.) en una mezcla 1/1 de tolueno/EtOH (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h y se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (134 mg, 0,13 mmol, 0,02 equiv.), manteniendo el calentamiento a reflujo durante 16 h. Cuando el sistema se enfrió, el disolvente se retiró. Se añadió éter de petróleo (20 ml), el sistema se agitó y la capa orgánica se separó. El proceso se repitió 3 veces. La capa orgánica entera se evaporó al vacío, produciendo 1-(2-etilhexil)-5-(4-metoxifenil)-1H-indol (rendimiento del 76%, cera de color blanquecino).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,92 (m, 6H), 1,32 (m, 8H), 1,94 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,01 (m, 2H), 6,52 (dm, $J = 3$ Hz, 1H), 6,99 (m, 2H), 7,10 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,59 (dm, $J = 9$ Hz, 2H), 7,79 (m, 1H).

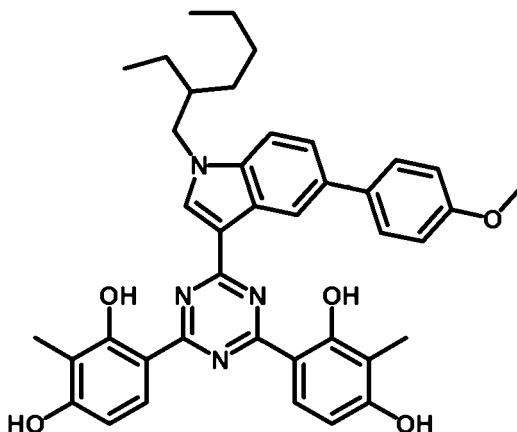
c) 3-(4,6-Dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-1-(2-etilhexil)-5-(4-metoxifenil)-1H-indol



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general que se ha descrito anteriormente (véase la parte (3)a)) usando 1-(2-etilhexil)-5-(4-metoxifenil)-1H-indol (rendimiento del 23%, aceite de color rosa).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,92 (m, 6H), 1,34 (m, 8H), 2,00 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 4,10 (m, 2H), 7,05 (dm, J = 9 Hz, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,66 (dm, J = 9 Hz, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,73 (m, 1H).

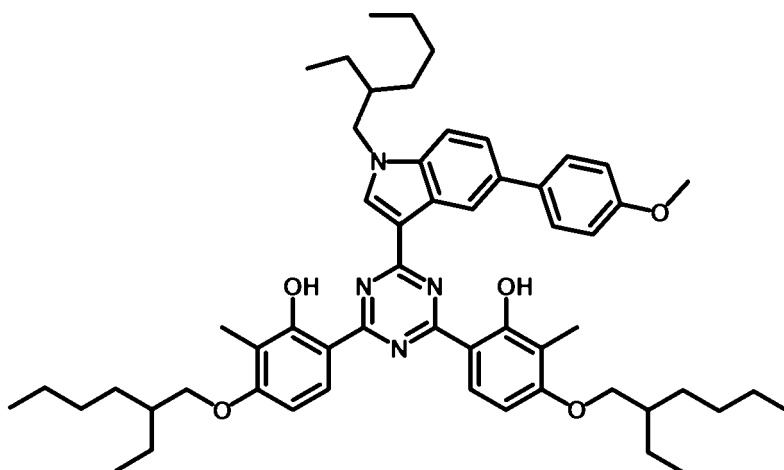
d) 4,4'-(6-(1-(2-Etilhexil)-5-(4-metoxifenil)-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(2-metilbenceno-1,3-diol)



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general que se ha descrito anteriormente (véase la parte 1a)) usando 3-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-1-(2-etilhexil)-5-(4-metoxifenil)-1H-indol y mediante purificación por cromatografía en columna (rendimiento del 39%, sólido de color amarillo).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,86 (m, 6H), 1,27 (m, 8H), 1,97 (m, 1H), 2,11 (s, 6H), 3,83 (s, 3H), 4,29 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,62 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,81 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,15 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 10,37 (s, 2H), 13,91 (s, 2H).

e) 6,6'-(6-(1-(2-Etilhexil)-5-(4-metoxifenil)-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol)



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general que se ha descrito anteriormente (véase la parte 1b)) usando 4,4'-(6-(1-(2-etilhexil)-5-(4-metoxifenil)-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(2-metilbenceno-1,3-diol) y mediante purificación por cromatografía en columna (rendimiento del 68%, cera de color amarillento).

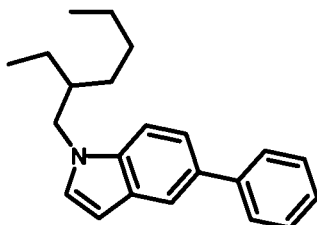
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,95 (m, 18H), 1,36 (m, 16H), 1,52 (m, 8H), 1,79 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 2,24 (s, 6H), 3,90 (s, 3H), 3,98 (d, J = 5,5 Hz, 4H), 4,08 (m, 2H), 6,58 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,81 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,43 (s a, 2H), 8,86 (s a, 1H), 13,96 (s, 2H). UV: λ_{máx} = 355 nm; ε_{máx} = 57000 M⁻¹ cm⁻¹ (CH₂Cl₂).

El perfil UV y el valor λ_{máx} muestran una absorción reforzada de radiación UV en la región UVA, junto con una absorción extraordinaria en la región UVB de la que carecen la mayoría de los agentes absorbentes de UVA. Además, su poder de absorción es significativamente mayor que el de los agentes absorbentes de UVA disponibles en el mercado. La sustitución en el anillo heterocíclico permite una mejor cobertura en la región UVB, sin ninguna pérdida en la cobertura de la región UVA (véase la Fig. 2A).

Ejemplo 11

(11) *Síntesis de 6,6'-(6-(1-(2-etilhexil)-5-fenil-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol)*

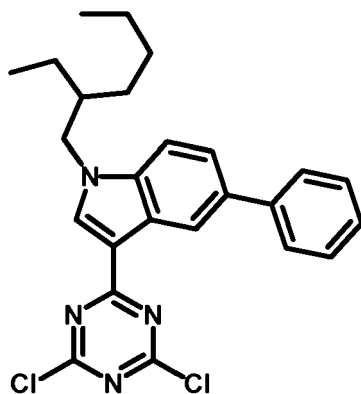
a) *1-(2-etilhexil)-5-fenil-1H-indol*



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general que se ha descrito anteriormente (véase la parte (10)b)) usando 5-bromo-1H-indol y ácido fenilborónico (rendimiento del 79%, aceite de color pardo).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,90 (m, 6H), 1,30 (m, 8H), 1,92 (m, 1H), 4,01 (m, 2H), 6,53 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,44 (m, 5H), 7,65 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,84 (s, 1H).

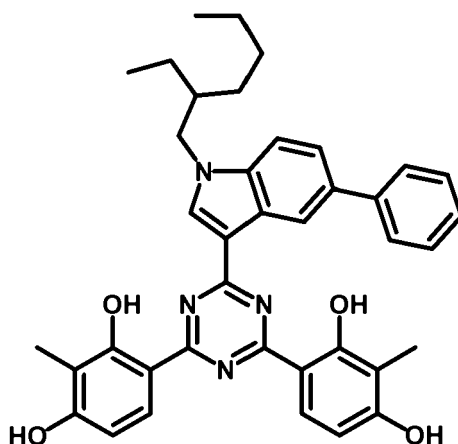
b) *3-(4,6-Dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-1-(2-etilhexil)-5-fenil-1H-indol*



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general que se ha descrito anteriormente (véase la parte (3)a)) usando 1-(2-etilhexil)-5-fenil-1H-indol (rendimiento del 22%, sólido de color amarillo).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,91 (m, 6H), 1,32 (m, 8H), 2,00 (m, 1H), 4,09 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,60 (m, 1H), 7,72 (dm, J = 8 Hz, 2H), 8,32 (s a, 1H), 8,78 (s a, 1H).

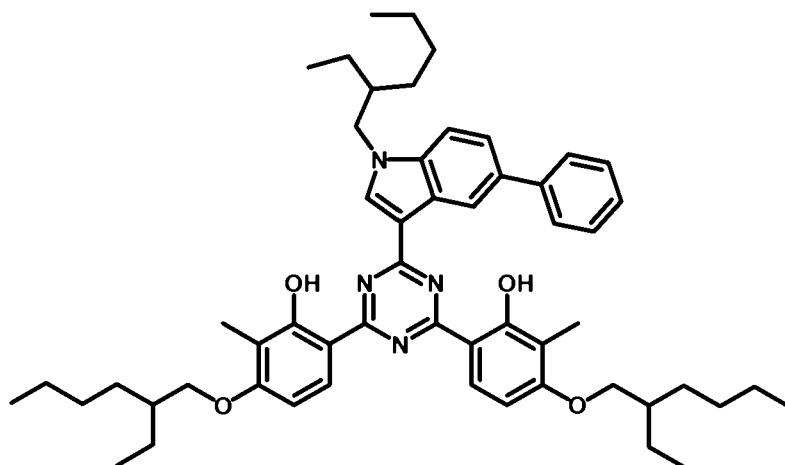
c) *4,4'-(6-(1-(2-Etilhexil)-5-fenil-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(2-metilbenceno-1,3-diol)*



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general que se ha descrito anteriormente (véase la parte 1a)) usando 3-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-1-(2-etilhexil)-5-fenil-1H-indol y mediante purificación por cromatografía en columna (rendimiento del 41%, sólido de color amarillo).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,85 (m, 6H), 1,27 (m, 8H), 1,97 (m, 1H), 2,09 (s, 6H), 4,30 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,60 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,87 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 8,14 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,57 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 10,36 (s, 2H), 13,90 (s, 2H).

d) 6,6'-(6-(1-(2-Etilhexil)-5-fenil-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol)



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general que se ha descrito anteriormente (véase la parte 1b)) usando 4,4'-(6-(1-(2-etilhexil)-5-fenil-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(2-metilbenceno-1,3-diol) y mediante purificación por cromatografía en columna (rendimiento del 68%, aceite de color amarillento).

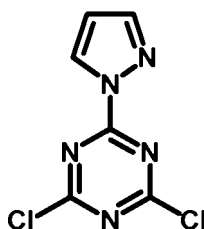
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,95 (m, 18H), 1,38 (m, 16H), 1,53 (m, 8H), 1,80 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 2,26 (s, 6H), 3,99 (d, J = 5,5 Hz, 4H), 4,12 (m, 2H), 6,59 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,63 (m, 1H), 7,90 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,96 (s, 2H), 13,98 (s, 2H). UV: λ_{máx} = 355 nm; ε_{máx} = 51000 M⁻¹ cm⁻¹ (CH₂Cl₂).

El perfil UV y el valor λ_{máx} muestran una absorción reforzada de radiación UV en la región UVA, junto con una absorción extraordinaria en la región UVB de la que carecen la mayoría de los agentes absorbentes de UVA. Además, su poder de absorción es significativamente mayor que el de los agentes absorbentes de UVA disponibles en el mercado. La sustitución en el anillo heterocíclico permite una mejor cobertura en la región UVB, sin ninguna pérdida en la cobertura de la región UVA (véase la Fig. 2B).

Ejemplo 12

(12) Síntesis de 6,6'-(6-(1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol)

a) 2,4-dicloro-6-(1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazina

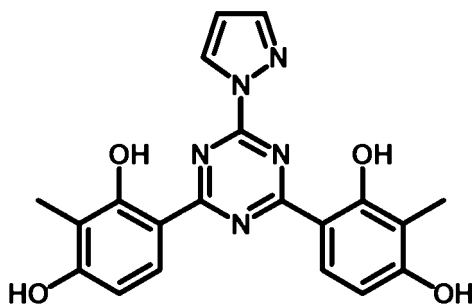


A una solución de cloruro cianúrico (4 g, 21,69 mmol, 1,5 equiv.) en THF anhidro (40 ml) a 0°C se le añadió K₂CO₃ (3,99 g, 28,92 mmol, 2 equiv.). Después, se añadió gota a gota una solución de 1H-pirazol (0,98, 14,46 mmol, 1 equiv.)

en THF anhidro (15 ml). La solución se dejó calentar y después se calentó a reflujo durante 16 horas. La suspensión formada se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo en bruto se suspendió en H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anh. y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo 2:1 de éter de petróleo/AcOEt, para formar 2,4-dicloro-6-(1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazina (2,66 g, rendimiento del 85%, sólido de color blanco).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,61 (dd, J = 3, 1,5 Hz, 1H), 7,95 (m, 1H), 8,57 (dm, J = 3 Hz, 1H).

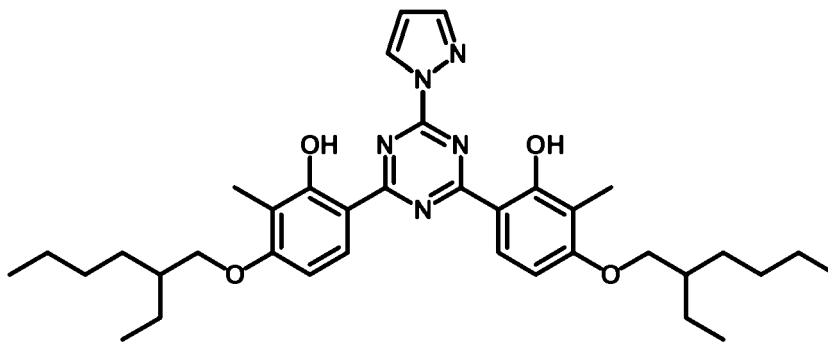
b) 4,4'-(6-(1H-Pirazol-1-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(2-metilbenceno-1,3-diol)



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general que se ha descrito anteriormente (véase la parte 1a)) usando 2,4-dicloro-6-(1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazina (rendimiento del 46%, sólido de color amarillo).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2,07 (s, 6H), 6,44 (d, J = 9 Hz, 2H), 6,64 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,98 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,66 (d, J = 3 Hz, 1H).

c) 6,6'-(6-(1H-Pirazol-1-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol)



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general que se ha descrito anteriormente (véase la parte 1b)) usando 4,4'-(6-(1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(2-metilbenceno-1,3-diol) y mediante purificación por cromatografía en columna (rendimiento del 77%, aceite de color amarillento).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,95 (m, 12H), 1,35 (m, 8H), 1,51 (m, 8H), 1,77 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 3,96 (m, 4H), 6,53 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,59 (m, 2H), 7,93 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,23 (s a, 2H), 8,66 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 13,39 (s, 2H).

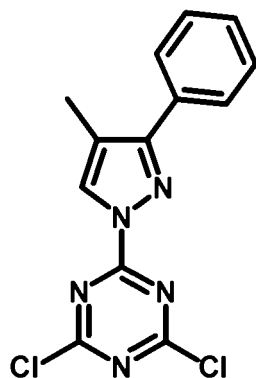
UV: λ_{máx} = 340 nm; ε_{máx} = 36000 M⁻¹ cm⁻¹ (CH₂Cl₂).

El perfil UV y el valor λ_{máx} muestran una absorción equilibrada de la radiación UV en las regiones UVB y UVA (véase la Fig. 2B).

Ejemplo 13

(13) *Síntesis de 6,6'-(6-(4-metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol)*

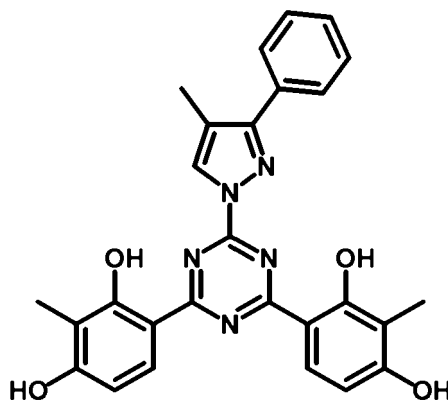
a) *2,4-dicloro-6-(4-metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazina*



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general que se ha descrito anteriormente (véase la parte (12)a)) usando 4-metil-3-fenil-1H-pirazol (rendimiento del 99%, sólido de color amarillo).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 2,54 (s, 3H), 7,39 (m, 1H), 7,46 (m, 5H).

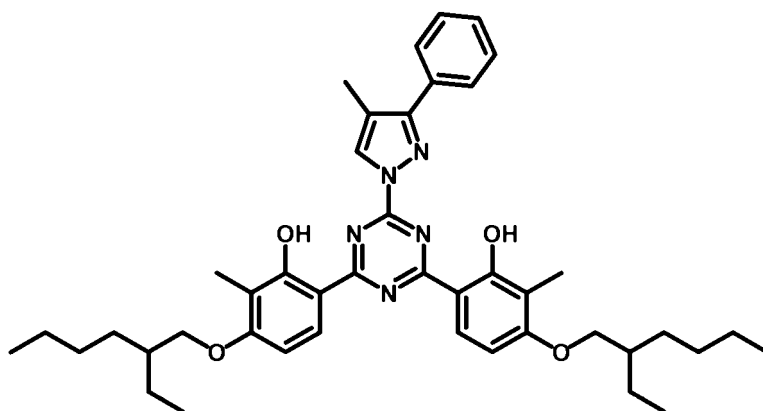
b) *4,4'-(6-(4-Metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(2-metilbenceno-1,3-diol)*



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general que se ha descrito anteriormente (véase la parte 1a)) usando 2,4-dicloro-6-(4-metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazina (rendimiento del 89%, sólido de color amarillo).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 2,05 (s, 6H), 2,55 (s, 3H), 6,61 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,48 (m, 3H), 7,67 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 8,11 (m, 1H), 10,50 (s, 2H), 13,52 (s, 2H).

c) 6,6'-(6-(4-Metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol)



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general que se ha descrito anteriormente (véase la parte 1b)) usando 4,4'-(6-(4-metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(2-metilbenceno-1,3-diol) y mediante purificación por cromatografía en columna (rendimiento del 23%, aceite de color amarillento).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,95 (m, 12H), 1,35 (m, 8H), 1,51 (m, 8H), 1,78 (m, 2H), 2,21 (s, 6H), 2,55 (s, 3H), 3,97 (m, 4H), 6,58 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,49 (m, 5H), 8,25 (s, 2H), 8,65 (s, 1H), 13,41 (s, 2H).

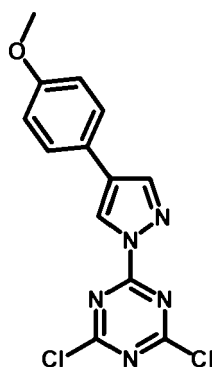
UV: $\lambda_{\text{máx}} = 326$ nm; $\epsilon_{\text{máx}} = 51000$ $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$ (CH_2Cl_2).

El perfil UV y el valor $\lambda_{\text{máx}}$ muestran absorción de radiación UV entre las regiones UVB y UVA, reforzada por la sustitución en el anillo heterocíclico. Como resultado, este filtro UV actúa en la inter-fase de la mayor parte de los filtros UVB y UVA (véase la Fig. 2B).

Ejemplo 14

(14) Síntesis de 6,6'-(6-(4-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol)

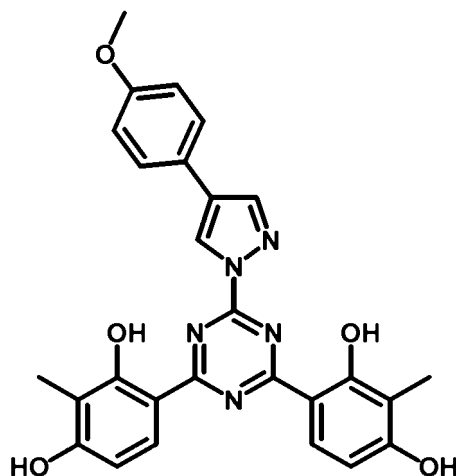
a) 2,4-dicloro-6-(4-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazina



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general que se ha descrito anteriormente (véase la parte (12a)) usando 4-(4-metoxifenil)-1H-pirazol (rendimiento del 70%, sólido de color amarillo).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 3,85 (s, 3H), 6,97 (dm, $J = 9$ Hz, 2H), 7,53 (dm, $J = 9$ Hz, 2H), 8,20 (d, $J = 1$ Hz, 1H), 8,67 (d, $J = 1$ Hz, 1H).

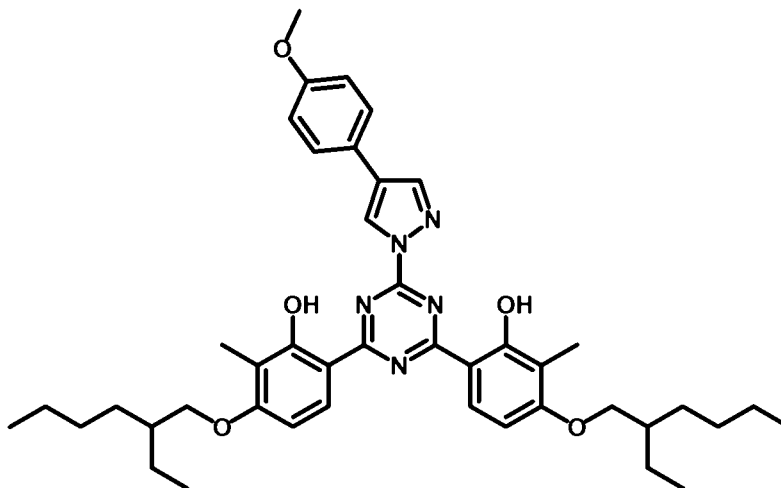
b) 4,4'-(6-(4-(4-Metoxifenil)-1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(2-metilbenceno-1,3-diol)



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general que se ha descrito anteriormente (véase la parte 1a)) 2,4-dicloro-6-(4-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazina (rendimiento del 91%, sólido de color amarillo).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 2,06 (s, 6H), 3,80 (s, 3H), 6,64 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,01 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,83 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8,16 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8,53 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 10,52 (s, 2H), 13,56 (s, 2H).

c) 6,6'-(6-(4-(4-Metoxifenil)-1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol)



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general que se ha descrito anteriormente (véase la parte 1b)) usando 4,4'-(6-(4-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(2-metilbenceno-1,3-diol) y mediante purificación por cromatografía en columna (rendimiento del 15%, aceite de color amarillento).

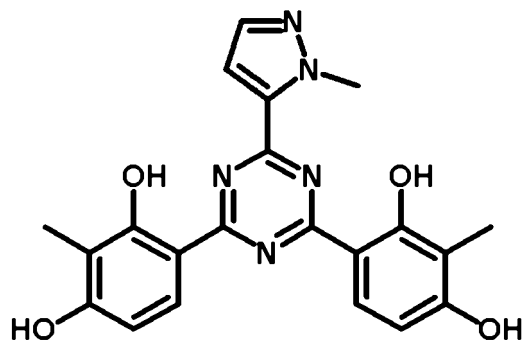
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,97 (m, 12H), 1,37 (m, 8H), 1,51 (m, 8H), 1,80 (m, 2H), 2,23 (s, 6H), 3,88 (s, 3H), 3,99 (d, $J = 5,5$ Hz, 4H), 6,61 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 6,99 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,29 (s, 2H), 8,77 (s, 1H), 13,46 (s, 2H). UV: $\lambda_{\text{máx}} = 343$ nm; $\epsilon_{\text{máx}} = 54000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ (CH_2Cl_2).

El perfil UV y el valor $\lambda_{\text{máx}}$ muestran una absorción reforzada de radiación UV en la región UVA, junto con una absorción extraordinaria en la región UVB de la que carecen la mayoría de los agentes absorbentes de UVA. Además, su poder de absorción es significativamente mayor que el de los agentes absorbentes de UVA disponibles en el mercado. La sustitución en el anillo heterocíclico refuerza la cobertura en la región UVA y su poder de absorción (véase la Fig. 2B).

Ejemplo 15

(15) Síntesis de 2-(1-metil-pirazol-5-il)-4,6-bis[4-(2-etilhexiloxi)-3-metil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina

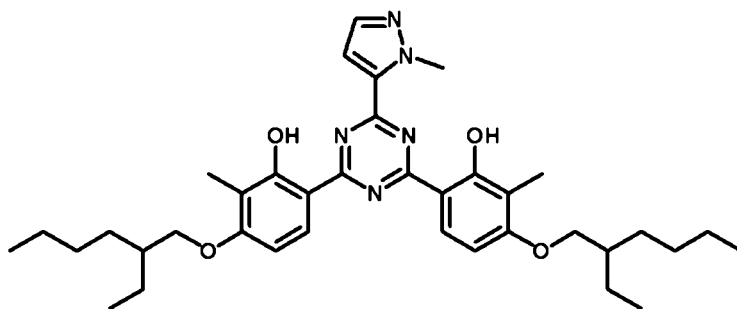
a) 2-(1-Metil-pirazol-5-il)-4,6-bis(3-metil-2,4-dihidroxifenil)-1,3,5-triazina



A una mezcla de 2-metilresorcinol (4,27 g, 34,4 mmol) en 1,2-dicloroetano (200 ml) se le añadieron 2-(1-metil-pirazol-5-il)-4,6-dicloro-1,3,5-triazina (3,96 g, 17,2 mmol) y tricloruro de aluminio (4,58 g, 34,4 mmol) y se mantuvo a 100°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió. Se añadió HCl 2 N (120 ml) y se dejó en agitación durante 1 h. El disolvente se retiró a presión reducida. Se añadió agua (50 ml) y el sólido obtenido se filtró, se lavó con agua (3 x 50 ml) y se secó. Se obtuvo 2-(1-metil-pirazol-5-il)-4,6-bis(3-metil-2,4-dihidroxifenil)-1,3,5-triazina (3,33 g, 48%) en forma de un sólido de color amarillo.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,00 (s, 6H), 4,30 (s, 3H), 6,56 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 10,46 (s, 2H), 13,26 (m, 2H).

b) 2-(1-Metil-pirazol-5-il)-4,6-bis[4-(2-butiloxi)-3-metil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina



A una solución de 2-(1-metil-pirazol-5-il)-4,6-bis(3-metil-2,4-dihidroxifenil)-1,3,5-triazina (1,5 g, 3,7 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió Na₂CO₃ (1,29 g, 12,2 mmol) y la mezcla se calentó a 70°C. Se añadió lentamente una solución de 3-(bromometil)heptano (1,97 ml, 11,1 mmol) en DMF (20 ml). Cuando terminó la adición, el sistema se calentó a 110°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se diluyó en 7/3 de tolueno/acetona (100 ml). La fase orgánica se filtró para retirar las sales inorgánicas y el disolvente se eliminó a presión reducida. El material en bruto se suspendió en MeOH (50 ml), se agitó durante 16 h, se filtró y se lavó con MeOH (3 x 10 ml). El sólido se secó para formar 2-(1-metil-pirazol-5-il)-4,6-bis(3-metil-2,4-dihidroxifenil)-1,3,5-triazina (1,4 g, 60%), un sólido de color amarillento.

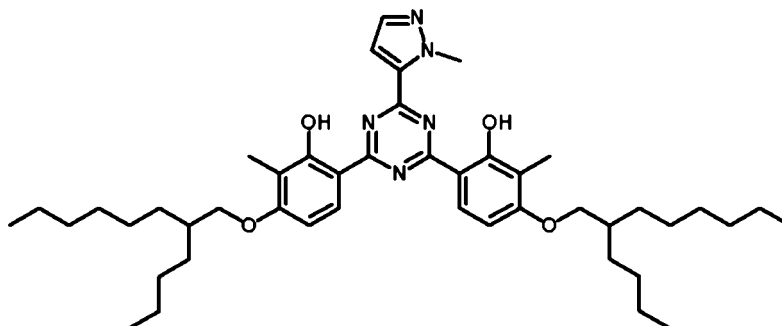
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,96 (m, 12H), 1,35 (s, 8H), 1,51 (m, 8H), 1,78 (m, 2H), 2,19 (s, 6H), 3,97 (d, J = 5,5 Hz, 4H), 4,49 (s, 3H), 6,59 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,20 (m, 2H), 13,26 (m, 2H).

UV: λ_{máx} = 326 nm; ε_{máx} = 43000 M⁻¹ cm⁻¹; λ_{máx} = 352 nm; ε_{máx} = 43000 M⁻¹ cm⁻¹ (CH₂Cl₂).

Los perfiles UV y el valor λ_{máx} muestran una absorción reforzada de radiación UV en las regiones UVB y UVA, haciendo a estos compuestos especialmente interesantes debido a su gran intervalo de cobertura/absorción de la radiación UV que llega del sol. Estos compuestos se denominan filtros UV de banda ancha (véase la Fig 3A).

Ejemplo 16

(16) Síntesis de 2-(1-metil-pirazol-5-il)-4,6-bis[4-(2-butiloctiloxi)-3-metil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte 0b)) usando 2-(1-metil-pirazol-5-il)-4,6-bis(3-metil-2,4-dihidroxifenil)-1,3,5-triazina y 5-(bromometil)undecano (rendimiento del 20%, sólido de color amarillento).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,90 (m, 12H), 1,32 (s a, 24H), 1,46 (m, 8H), 1,83 (m, 2H), 2,19 (s, 6H), 3,96 (d, J = 5,2 Hz, 4H), 4,48 (s, 3H), 6,59 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,60 (m, 1H), 8,21 (m, 2H), 13,30 (m, 2H).

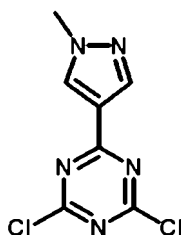
UV: $\lambda_{\text{máx}} = 326 \text{ nm}$; $\epsilon_{\text{máx}} = 43000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$; $\lambda_{\text{máx}} = 352 \text{ nm}$; $\epsilon_{\text{máx}} = 44000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ (CH_2Cl_2).

Los perfiles UV y el valor $\lambda_{\text{máx}}$ muestran una absorción reforzada de radiación UV en las regiones UVB y UVA, haciendo a estos compuestos especialmente interesantes debido a su gran intervalo de cobertura/absorción de la radiación UV que llega del sol. Estos compuestos se denominan filtros UV de banda ancha (véase la Fig 3A).

Ejemplo 17

(17) Síntesis de 6,6'-(6-(1-metil-1h-pirazol-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol)

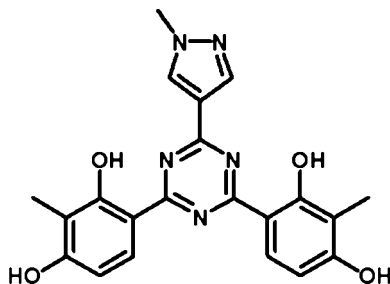
a) 2,4-Dicloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3,5-triazina



A una solución de 4-bromo-1-metil-1H-pirazol (3,0 ml, 29 mmol, 1 equiv.) en 75 ml de THF anhidro enfriada a -60°C y en una atmósfera de N_2 se le añadió BuLi 1,6 M en pentano (18,1 ml, 29 mmol, 1 equiv.) y se mantuvo a -60°C durante 40 min. Posteriormente, esta mezcla fría se añadió lentamente a una solución de 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (5,35 g, 29 mmol, 1 equiv.) manteniendo la temperatura por debajo de -60°C y la mezcla resultante se dejó en agitación durante 18 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a baja presión y se añadieron 50 ml de H_2O . Se extrajo con AcOEt (3 x 50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el disolvente se retiró a baja presión. El residuo se purificó por cromatografía en columna, obteniendo 1,33 g de 2,4-dicloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,3,5-triazina (rendimiento del 24, sólido de color amarillo).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,25 (s, 2H), 3,99 (s, 3H).

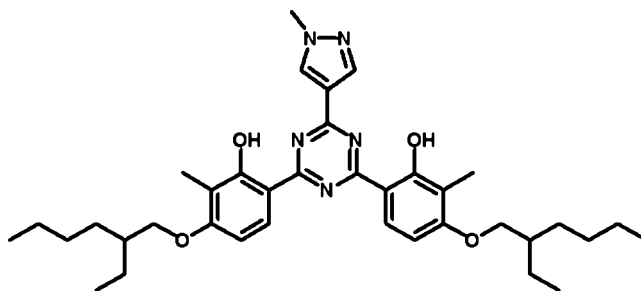
b) 4,4'-(6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(2-metilbenceno-1,3-diol)



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte 0a)) purificando por cromatografía en columna (rendimiento del 45%, sólido de color amarillento).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 13,49 (s, 2H), 10,38 (s, 2H), 8,66 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,57 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,04 (s, 6H).

c) 6,6'-(6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol)



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte 0b)) purificando por cromatografía en columna (rendimiento del 67%, sólido de color amarillento).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 13,52 (s, 2H), 8,34 - 8,29 (m, 2H), 8,23 (d, $J = 19,3$ Hz, 2H), 6,57 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,96 (d, $J = 5,3$ Hz, 4H), 2,19 (s, 6H), 1,87 - 1,71 (m, 2H), 1,55 - 1,44 (m, 6H), 1,36 - 1,31 (m, 10H), 0,95 (m, 12H).

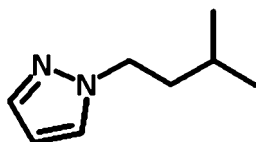
UV: $\lambda_{\text{máx}} = 313$ nm; $\epsilon_{\text{máx}} = 39000$ $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$; $\lambda_{\text{máx}} = 348$ nm; $\epsilon_{\text{máx}} = 41000$ $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$ (CH_2Cl_2).

Los perfiles UV y el valor $\lambda_{\text{máx}}$ muestran una absorción reforzada de radiación UV en las regiones UVB y UVA, haciendo a estos compuestos especialmente interesantes debido a su gran intervalo de cobertura/absorción de la radiación UV que llega del sol. Estos compuestos se denominan filtros UV de banda ancha (véase la Fig 3A).

Ejemplo 18

(18) Síntesis de 2-(1-isopentil-pirazol-5-il)-4,6-bis[4-(2-etilhexiloxi)-3-metil-2-hidroxifenil]-1,3,5-triazina

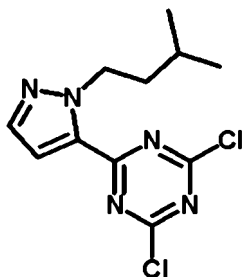
a) 1-Isopentil-1H-pirazol



Se introdujeron pirazol (8,3 g, 121,9 mmol, 1 equiv.) en etanol absoluto (150 ml) y KOH (8,55 g, 152,4 mmol, 1,25 equiv.) en un matraz de fondo redondo. Se añadió 1-bromo-3-metilbutano (19 ml, 152,4 mmol, 1,25 equiv.) y se agitó a la temperatura de reflujo durante 1,5 horas. La mezcla en bruto se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (300 ml). La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 (3 x 100 ml) y con salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anh., se filtró y el disolvente se evaporó, obteniendo 10,44 g (rendimiento del 62%, aceite incoloro).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,49 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,23 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 4,19 - 4,11 (m, 2H), 1,84 - 1,70 (m, 2H), 1,65 - 1,47 (m, 1H), 0,94 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

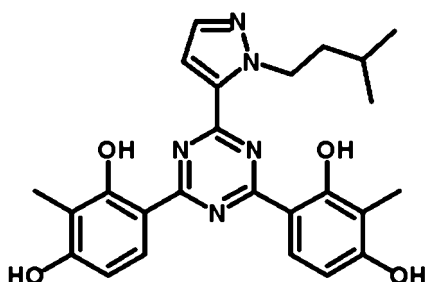
b) 2,4-Dicloro-6-(1-isopentil-1H-pirazol-5-il)-1,3,5-triazina



A una solución de 1-isopentil-1H-pirazol (3,7 g, 26,77 mmol, 1 equiv.) en 75 ml de THF anhidro enfriada a -60°C y en una atmósfera de N₂ se le añadió BuLi 1,6 M en pentano (16,73 ml, 26,77 mmol, 1 equiv.) y se mantuvo a -60°C durante 40 min. Posteriormente, esta mezcla fría se añadió lentamente a una solución de 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (4,93 g, 26,77 mmol, 1 equiv.) manteniendo la temperatura por debajo de -45°C y la mezcla resultante se dejó en agitación durante 18 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a baja presión y el residuo se suspendió en hexano (50 ml). El sólido se filtró, obteniendo 1,79 g de 2,4-dicloro-6-(1-isopentil-1H-pirazol-5-il)-1,3,5-triazina (rendimiento del 24%, aceite de color amarillo).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,57 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 7,7, 6,8 Hz, 1H), 4,92 - 4,65 (m, 2H), 1,86 - 1,60 (m, 3H), 0,99 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H).

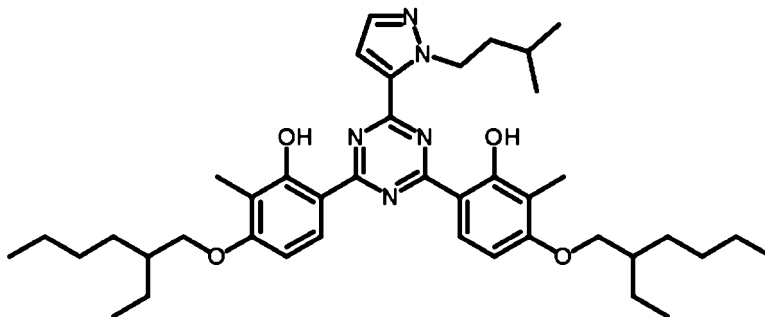
c) 2-(1-Isopentil-pirazol-5-il)-4,6-bis(3-metil-2,4-dihidroxifenil)-1,3,5-triazina



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte 0a)) purificando por cromatografía en columna (rendimiento del 48%, sólido de color amarillento).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,29 (s, 2H), 10,45 (s, 2H), 7,90 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,65 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 4,77 (dd, *J* = 15,9, 8,6 Hz, 2H), 2,02 (s, 6H), 1,75 (dd, *J* = 14,7, 7,0 Hz, 2H), 1,58 (td, *J* = 13,1, 6,5 Hz, 1H), 0,90 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H).

d) 2-(1-Isopentil-pirazol-5-il)-4,6-bis[4-(2-etilhexiloxi)-3-metil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte 0b)) purificando por cromatografía en columna (rendimiento del 42%, sólido de color amarillento).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 13,24 (d, $J = 52,8$ Hz, 2H), 8,20 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,61 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 5,01 - 4,87 (m, 2H), 3,98 (d, $J = 5,4$ Hz, 4H), 2,20 (s, 6H), 1,85 - 1,73 (m, 4H), 1,59 - 1,42 (m, 10H), 1,40 - 1,30 (m, 7H), 1,01 - 0,90 (m, 18H).

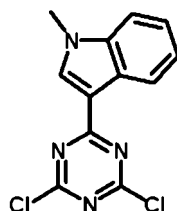
UV: $\lambda_{\text{máx}} = 326$ nm; $\varepsilon_{\text{máx}} = 39000$ $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$; $\lambda_{\text{máx}} = 352$ nm; $\varepsilon_{\text{máx}} = 39000$ $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$ (CH_2Cl_2).

Los perfiles UV y el valor $\lambda_{\text{máx}}$ muestran una absorción reforzada de radiación UV en las regiones UVB y UVA, haciendo a estos compuestos especialmente interesantes debido a su gran intervalo de cobertura/absorción de la radiación UV que llega del sol. Estos compuestos se denominan filtros UV de banda ancha (véase la Fig 3A).

Ejemplo 19

(19) Síntesis de 6,6'-(6-(1-metil-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol)

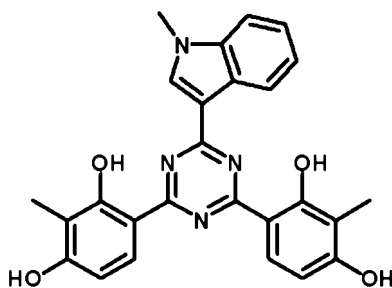
a) 3-(4,6-Dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-1-metil-1H-indol



Una mezcla de 1-metilindol (5,0 ml, 49,6 mmol) y 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (8,9 g, 48,6 mmol) se calentó a reflujo en xileno (35 ml) durante 16 horas. El disolvente se evaporó a sequedad; se añadió acetonitrilo (35 ml) a 0°C y la mezcla se dejó en agitación durante 25 min. El sólido obtenido se filtró, se lavó con acetonitrilo frío (2 x 10 ml) y se secó para obtener 3-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-1-metil-1H-indol (2,84 g, 27,4 mmol, 21%), en forma de un sólido de color amarillo.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 3,92 (s, 3H), 7,40 (m, 3H), 8,31 (s, 1H), 8,54 (m, 1H).

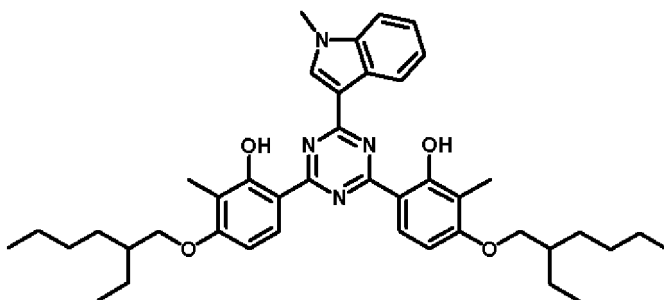
b) 4,4'-(6-(1-Metil-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(2-metilbenceno-1,3-diol)



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte 0a)) usando 3-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-1-metil-1H-indol (rendimiento del 94%, sólido de color amarillo).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 2,07 (s, 6H), 3,98 (s, 3H), 6,62 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,36 (m, 3H), 7,62 (m, 1H), 7,37 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 10,36 (s, 2H), 13,83 (s, 2H).

c) 6,6'-(6-(1-Metil-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol)



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte 0b)) purificando por cromatografía en columna (rendimiento del 33%, sólido de color amarillento).

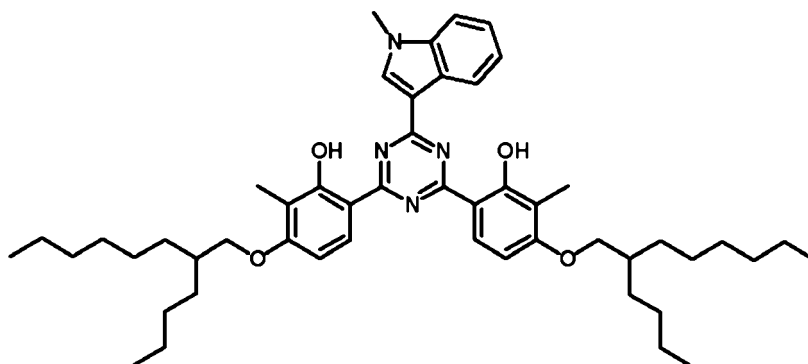
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,96 (m, 12H), 1,37 (m, 8H), 1,53 (m, 8H), 1,81 (m, 2H), 2,24 (s, 6H), 3,95 (s, 3H), 4,00 (d, $J = 5,5$ Hz, 4H), 6,64 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,42 (m, 4H), 8,19 (s, 1H), 8,39 (m, 2H), 8,67 (m, 2H).

UV: $\lambda_{\text{máx}} = 354$ nm; $\epsilon_{\text{máx}} = 63000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ (CH_2Cl_2).

Los perfiles UV y el valor $\lambda_{\text{máx}}$ muestran una absorción reforzada de radiación UV en la región UVA, junto con una absorción extraordinaria en la región UVB de la que carecen la mayor parte de los agentes absorbentes de UVA. Además, su poder de absorción casi duplica al de los agentes absorbentes de UVA disponibles en el mercado (véase la Fig 3B).

Ejemplo 20

(20) Síntesis de 6,6'-(6-(1-metil-1h-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-butiloxi)-2-metilfenol)



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte 0b)) usando 5-(bromometil)undecano y purificando por cromatografía en columna (rendimiento del 63%, aceite de color amarillento).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,91 (m, 12H), 1,32 (s a, 32H), 1,84 (m, 2H), 2,23 (s, 6H), 3,92 (s, 3H), 3,97 (d, $J = 5,5$ Hz, 4H), 6,61 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,39 (m, 4H), 8,15 (s, 1H), 8,65 (m, 2H).

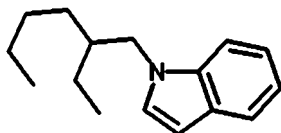
UV: $\lambda_{\text{máx}} = 353$ nm; $\epsilon_{\text{máx}} = 64000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ (CH_2Cl_2).

Los perfiles UV y el valor $\lambda_{\text{máx}}$ muestran una absorción reforzada de radiación UV en la región UVA, junto con una absorción extraordinaria en la región UVB de la que carecen la mayor parte de los agentes absorbentes de UVA. Además, su poder de absorción casi duplica al de los agentes absorbentes de UVA disponibles en el mercado (véase la Fig 3B).

Ejemplo 21

(21) *Síntesis de 6,6'-(6-(1-(2-etilhexil)-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol)*

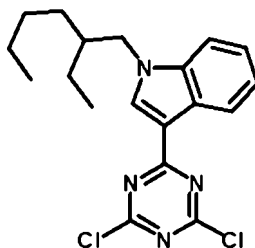
a) *1-(2-Etilhexil)-1H-indol*



Se introdujeron Indol (5 g, 42,68 mmol, 1 equiv.) y NaH al 60% (2,56 g, 64,92 mmol, 1,5 equiv.) en un matraz de fondo redondo en una atmósfera de N₂. Se añadió gota a gota DMF anh. (100 ml) a 0°C y se agitó hasta que terminó el desprendimiento de H₂. Se añadió gota a gota 3-(bromometil)heptano (7,59 ml, 42,68 mmol, 1 equiv.) y se agitó a t.a. durante 16 horas. La mezcla en bruto se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en éter de petróleo (50 ml), se filtró y el disolvente se evaporó, obteniendo 7,6 g (rendimiento del 79%, aceite de color amarillo).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,90 (m, 6H), 1,30 (m, 8H), 1,91 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 6,49 (dd, J = 3,0, 0,8 Hz, 1H), 7,08 (dm, J = 3,0 Hz, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,20 (dt, J = 7,7 Hz, 1H), 7,34 (dm, J = 8,2 Hz, 1H), 7,63 (dm, J = 7,7 Hz, 1H).

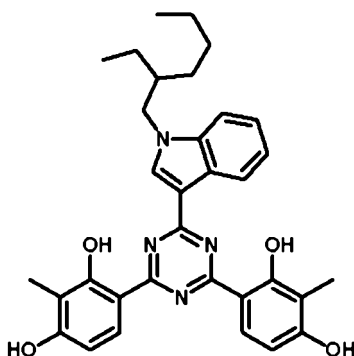
b) *3-(4,6-Dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-1-(2-etilhexil)-1H-indol*



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte (3)a)) usando 1-(2-etilhexil)-1H-indol (rendimiento del 99%, aceite de color pardo).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,90 (m, 6H), 1,32 (m, 8H), 1,96 (m, 1H), 4,07 (m, 2H), 7,38 (s a, 3H), 8,28 (s, 1H), 8,55 (m, 1H).

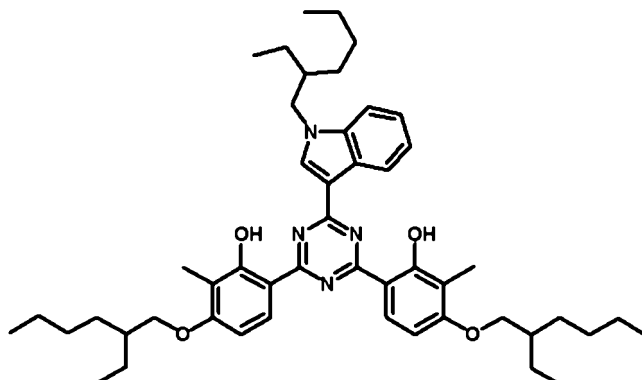
c) *4,4'-(6-(1-(2-Etilhexil)-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(2-metilbenceno-1,3-diol)*



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte 0a)) usando 3-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-1-(2-etilhexil)-1H-indol (rendimiento del 80%, sólido de color naranja).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,83 (m, 6H), 1,24 (m, 8H), 1,92 (m, 1H), 2,07 (s, 6H), 4,27 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,62 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,62 (m, 1H), 8,10 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,44 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 10,35 (s, 2H), 13,80 (s, 2H).

d) 6,6'-(6-(1-(2-Etilhexil)-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol)



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte 0b)) usando 4,4'-(6-(1-(2-etilhexil)-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(2-metilbenceno-1,3-diol) y purificando por cromatografía en columna (rendimiento del 29%, aceite de color amarillento).

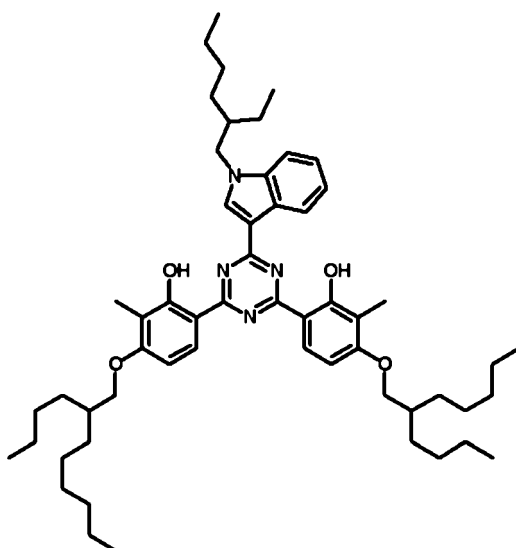
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,96 (m, 18H), 1,37 (m, 12H), 1,53 (m, 12H), 1,79 (m, 2H), 2,01 (m, 1H), 2,24 (s, 6H), 3,99 (d, $J = 5,5$ Hz, 4H), 4,11 (m, 2H), 6,63 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,38 (m, 4H), 8,13 (s, 1H), 8,37 (m, 1H), 8,67 (m, 1H), 13,91 (s, 2H).

UV: $\lambda_{\text{máx}} = 354$ nm; $\epsilon_{\text{máx}} = 54000$ $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$ (CH_2Cl_2).

Los perfiles UV y el valor $\lambda_{\text{máx}}$ muestran una absorción reforzada de radiación UV en la región UVA, junto con una absorción extraordinaria en la región UVB de la que carecen la mayor parte de los agentes absorbentes de UVA. Además, su poder de absorción casi duplica al de los agentes absorbentes de UVA disponibles en el mercado (véase la Fig 3B).

Ejemplo 22

(22) Síntesis de 6,6'-(6-(1-(2-etilhexil)-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-butiloxi)-2-metilfenol)



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte 0b)) usando 5-(bromometil)undecano y purificando por cromatografía en columna (rendimiento del 65%, aceite de color amarillento).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,92 (m, 18H), 1,36 (m, 40H), 1,85 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 2,24 (s, 6H), 3,97 (d, $J = 5,5$ Hz, 4H), 4,10 (m, 2H), 6,62 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,38 (m, 4H), 8,13 (s, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,68 (m, 1H), 13,91 (s, 2H).

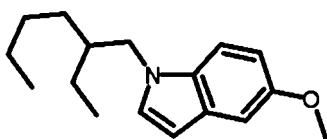
UV: $\lambda_{\text{máx}} = 354 \text{ nm}$; $\varepsilon_{\text{máx}} = 54000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ (CH_2Cl_2).

Los perfiles UV y el valor $\lambda_{\text{máx}}$ muestran una absorción reforzada de radiación UV en la región UVA, junto con una absorción extraordinaria en la región UVB de la que carecen la mayor parte de los agentes absorbentes de UVA. Además, su poder de absorción casi duplica al de los agentes absorbentes de UVA disponibles en el mercado (véase la Fig 3B).

Ejemplo 23

(23) *Síntesis de 6,6'-(6-(1-(2-etilhexil)-5-metoxi-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol)*

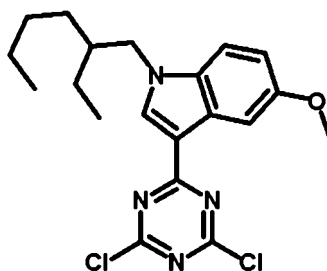
a) *1-(2-Etilhexil)-5-metoxi-1H-indol*



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte (5a)) usando 5-metoxi-1H-indol (rendimiento del 90%, aceite de color amarillo).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,88 (m, 6H), 1,28 (m, 8H), 1,87 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,95 (m, 2H), 6,39 (dd, $J = 3,0, 1 \text{ Hz}$, 1H), 6,86 (dd, $J = 9, 2,5 \text{ Hz}$, 1H), 7,04 (d, $J = 3 \text{ Hz}$, 1H), 7,09 (d, $J = 2,5 \text{ Hz}$, 1H), 7,21 (d, $J = 9 \text{ Hz}$, 1H), 8,02 (s, 1H).

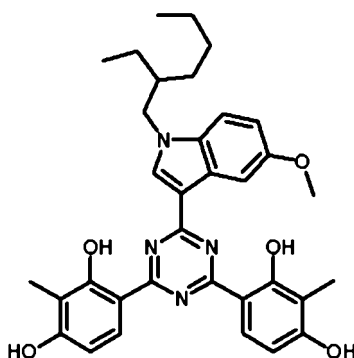
(b) *3-(4,6-Dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-1-(2-etilhexil)-5-metoxi-1H-indol*



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte (3a)) usando 1-(2-etilhexil)-5-metoxi-1H-indol (rendimiento del 11%, aceite de color amarillo).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,90 (m, 6H), 1,30 (m, 8H), 1,94 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,03 (m, 2H), 6,97 (dd, $J = 9, 2,5 \text{ Hz}$, 1H), 7,29 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 2,5 \text{ Hz}$, 1H), 8,23 (m, 1H).

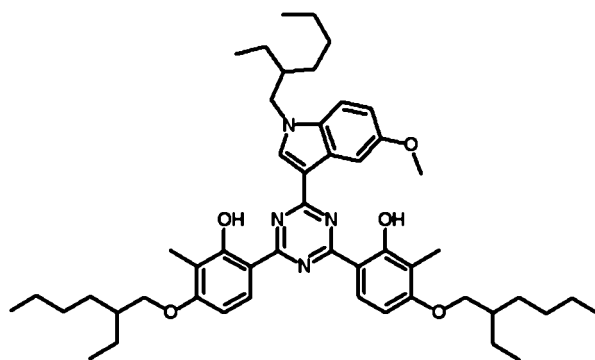
c) *4,4'-(6-(1-(2-Etilhexil)-5-metoxi-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(2-metilbenceno-1,3-diol)*



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte 0a)) usando 3-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-1-(2-etilhexil)-5-metoxi-1H-indol (rendimiento del 64%, sólido de color amarillo).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,89 (m, 6H), 1,27 (m, 8H), 1,82 (m, 1H), 2,11 (s, 6H), 3,89 (s, 3H), 4,09 (m, 2H), 6,42 (d, J = 9 Hz, 2H), 6,79 (dd, J = 9, 2,5 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,97 (m, 2H).

d) 6,6'-(6-(1-(2-Etilhexil)-5-metoxi-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol)



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte 0b)) usando 4,4'-(6-(1-(2-etilhexil)-5-metoxi-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(2-metilbenceno-1,3-diol) y purificando por cromatografía en columna (rendimiento del 54%, aceite de color amarillento).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,95 (m, 18H), 1,37 (m, 16H), 1,53 (m, 8H), 1,79 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 2,21 (s, 6H), 3,98 (d, J = 5,5 Hz, 4H), 4,01 (s, 3H), 4,03 (m, 2H), 6,58 (d, J = 9 Hz, 2H), 6,96 (dd, J = 9, 2,5 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,13 (s a, 2H), 8,33 (s a, 1H), 13,93 (s, 2H).

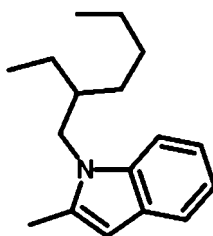
UV: λ_{máx} = 353 nm; ε_{máx} = 54000 M⁻¹ cm⁻¹ (CH₂Cl₂).

Los perfiles UV y el valor λ_{máx} muestran una absorción reforzada de radiación UV en la región UVA, junto con una absorción extraordinaria en la región UVB de la que carecen la mayor parte de los agentes absorbentes de UVA. Además, su poder de absorción casi duplica al de los agentes absorbentes de UVA disponibles en el mercado (véase la Fig 4A).

Ejemplo 24

(24) Síntesis de 6,6'-(6-(1-(2-etilhexil)-2-metil-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol)

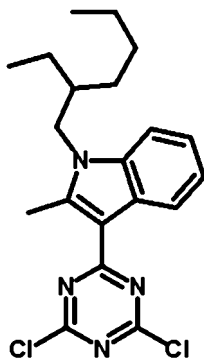
a) 1-(2-Etilhexil)-2-metil-1H-indol



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte (5)a)) usando 2-metil-1H-indol (rendimiento del 41%, aceite de color amarillo).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,88 (m, 6H), 1,30 (m, 8H), 1,90 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 3,93 (m, 2H), 6,23 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,51 (dm, J 7,7 Hz, 1H).

b) 3-(4,6-Dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-1-(2-etilhexil)-2-metil-1H-indol



5

10

15

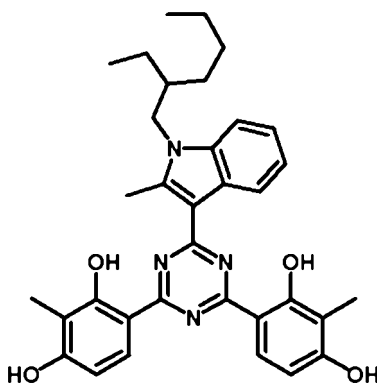
20

Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte (3)a)) usando 1-(2-etilhexil)-2-metil-1H-indol (rendimiento del 99%, aceite de color pardo).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,90 (m, 6H), 1,30 (m, 8H), 1,95 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 4,08 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,32 (m, 3H), 8,63 (m, 1H).

25

c) 4,4'-(6-(1-(2-Etilhexil)-2-metil-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(2-metilbenceno-1,3-diol)



30

35

40

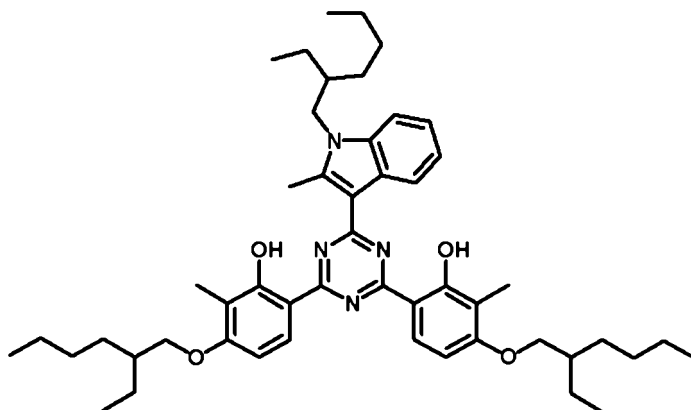
45

Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte 0a)) usando 3-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-1-(2-etilhexil)-2-metil-1H-indol (rendimiento del 84%, sólido de color amarillo).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,84 (m, 6H), 1,24 (m, 8H), 1,88 (m, 1H), 2,05 (s, 6H), 2,91 (s, 3H), 4,20 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 6,61 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 8,08 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,29 (m, 1H), 10,34 (s, 2H), 13,72 (s, 2H).

50

d) 6,6'-(6-(1-(2-Etilhexil)-2-metil-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol)



55

60

65

Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte 0b)) usando 4,4'-(6-(1-(2-etilhexil)-2-metil-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(2-metilbenceno-1,3-diol) y purificando por cromatografía en columna (rendimiento del 40%, aceite de color amarillo).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,94 (m, 18H), 1,36 (m, 16H), 1,50 (m, 8H), 1,79 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 2,22 (s, 6H), 2,95 (s, 3H), 3,98 (d, $J = 5,5$ Hz, 4H), 4,08 (m, 2H), 6,61 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 8,34 (s, 2H), 8,51 (s, 1H), 13,71 (s, 2H).

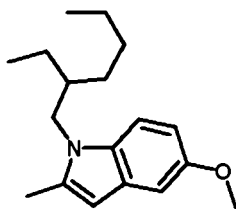
UV: $\lambda_{\text{máx}} = 352$ nm; $\epsilon_{\text{máx}} = 58000$ $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$ (CH_2Cl_2).

Los perfiles UV y el valor $\lambda_{\text{máx}}$ muestran una absorción reforzada de radiación UV en la región UVA, junto con una absorción extraordinaria en la región UVB de la que carecen la mayor parte de los agentes absorbentes de UVA. Además, su poder de absorción casi duplica al de los agentes absorbentes de UVA disponibles en el mercado (véase la Fig 4A).

Ejemplo 25

(25) Síntesis de 6,6'-(6-(1-(2-etilhexil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol)

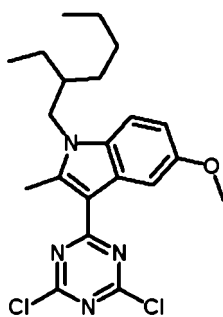
a) 1-(2-Etilhexil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte (5)a)) usando 5-metoxi-2-metil-1H-indol (rendimiento del 36%, aceite incoloro).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,88 (m, 6H), 1,28 (m, 8H), 1,86 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,89 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 6,77 (dd, $J = 9, 2,5$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 9$ Hz, 1H).

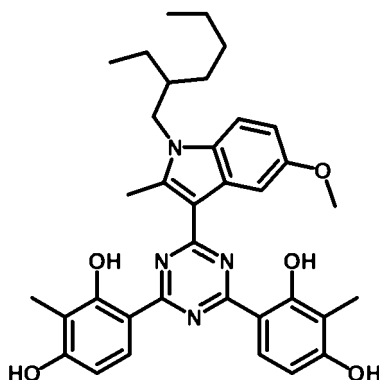
b) 3-(4,6-Dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-1-(2-etilhexil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte (3)a)) usando 1-(2-etilhexil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol (rendimiento del 99%, aceite naranja).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,81 (m, 6H), 1,21 (m, 8H), 1,83 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,97 (m, 2H), 6,83 (dd, $J = 9, 2,5$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H).

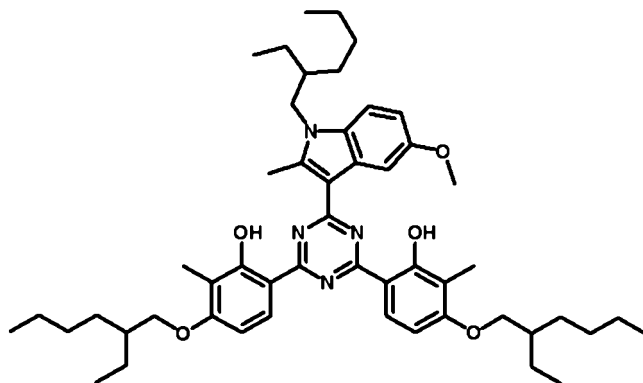
c) 4,4'-(6-(1-(2-Etilhexil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(2-metilbenceno-1,3-diol)



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte 0a)) usando 3-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-1-(2-etilhexil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol (rendimiento del 29%, sólido de color naranja).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,84 (m, 6H), 1,23 (m, 8H), 1,83 (m, 1H), 2,06 (s, 6H), 2,86 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,11 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,60 (d, J = 9 Hz, 2H), 6,86 (dd, J = 9, 2,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 9 Hz, 2H), 10,30 (s, 2H), 13,79 (s, 2H).

d) 6,6'-(6-(1-(2-Etilhexil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol)



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte 0b)) usando 4,4'-(6-(1-(2-etilhexil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(2-metilbenceno-1,3-diol) y purificando por cromatografía en columna (rendimiento del 65%, aceite de color amarillento).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,94 (m, 18H), 1,35 (m, 16H), 1,51 (m, 8H), 1,79 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 2,20 (s, 6H), 2,95 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 4,05 (m, 2H), 6,59 (d, J = 9 Hz, 2H), 6,92 (dd, J = 9, 2,5 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,34 (s, 2H), 13,81 (s, 2H).

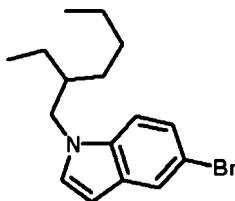
UV: λ_{máx} = 351 nm; ε_{máx} = 50000 M⁻¹ cm⁻¹ (CH₂Cl₂).

Los perfiles UV y el valor λ_{máx} muestran una absorción reforzada de radiación UV en la región UVA, junto con una absorción extraordinaria en la región UVB de la que carecen la mayor parte de los agentes absorbentes de UVA. Además, su poder de absorción casi duplica al de los agentes absorbentes de UVA disponibles en el mercado (véase la Fig 4A).

Ejemplo 26

(26) Síntesis de 6,6'-(6-(1-(2-etilhexil)-5-(4-metoxifenil)-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol)

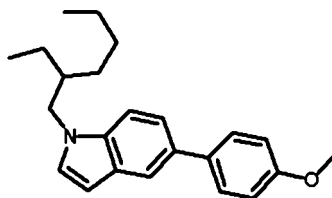
a) 5-Bromo-1-(2-etilhexil)-1H-indol



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte (5)a)) usando 5-bromo-1H-indol (rendimiento del 89%, aceite de color amarillento).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,88 (m, 6H), 1,27 (m, 8H), 1,85 (m, 1H), 3,96 (m, 2H), 7,06 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,74 (d, $J = 2$ Hz, 1H).

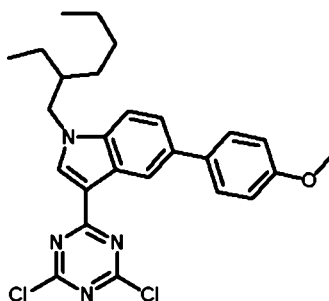
b) 1-(2-Etilhexil)-5-(4-metoxifenil)-1H-indol



En una atmósfera de Ar, se disolvieron 5-bromo-1-(2-etilhexil)-1H-indol (2 g, 6,48 mmol, 1 equiv.) y ácido 4-metoxifenilborónico (1,96 g, 12,96 mmol, 2 equiv.) en una mezcla 1/1 de tolueno/EtOH (20 ml). Se añadieron una solución 1 M de Na_2CO_3 (15,3 ml, 2,35 equiv.) y una solución de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (134 mg, 0,13 mmol, 0,02 equiv.) en una mezcla 1/1 de tolueno/EtOH (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h y se añadió más cantidad de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (134 mg, 0,13 mmol, 0,02 equiv.), manteniendo el calentamiento a reflujo durante 16 h. Cuando el sistema se enfrió, el disolvente se retiró. Se añadió éter de petróleo (20 ml), el sistema se agitó y la capa orgánica se separó. El proceso se repitió 3 veces. Toda la capa orgánica se evaporó al vacío, produciendo 1-(2-etilhexil)-5-(4-metoxifenil)-1H-indol (rendimiento del 76%, cera de color blanquecino).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,92 (m, 6H), 1,32 (m, 8H), 1,94 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,01 (m, 2H), 6,52 (dm, $J = 3$ Hz, 1H), 6,99 (m, 2H), 7,10 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,59 (dm, $J = 9$ Hz, 2H), 7,79 (m, 1H).

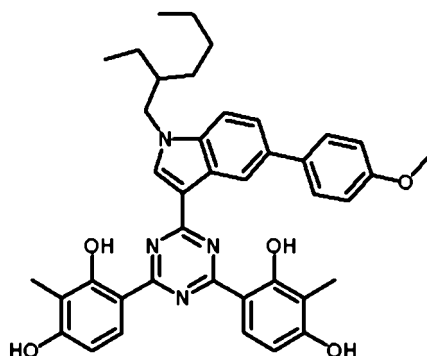
c) 3-(4,6-Dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-1-(2-etilhexil)-5-(4-metoxifenil)-1H-indol



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte (3)a)) usando 1-(2-etilhexil)-5-(4-metoxifenil)-1H-indol (rendimiento del 23%, aceite de color rosa).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,92 (m, 6H), 1,34 (m, 8H), 2,00 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 4,10 (m, 2H), 7,05 (dm, $J = 9$ Hz, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,66 (dm, $J = 9$ Hz, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,73 (m, 1H).

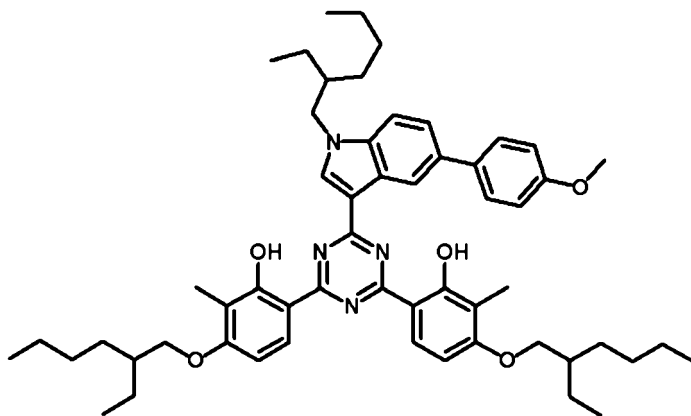
d) 4,4'-(6-(1-(2-Etilhexil)-5-(4-metoxifenil)-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(2-metilbenceno-1,3-diol)



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte 0a)) usando 3-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-1-(2-etilhexil)-5-(4-metoxifenil)-1H-indol y purificando por cromatografía en columna (rendimiento del 39%, sólido de color amarillo).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,86 (m, 6H), 1,27 (m, 8H), 1,97 (m, 1H), 2,11 (s, 6H), 3,83 (s, 3H), 4,29 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,62 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,81 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,15 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 10,37 (s, 2H), 13,91 (s, 2H).

e) 6,6'-(6-(1-(2-Etilhexil)-5-(4-metoxifenil)-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol)



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte 0b)) usando 4,4'-(6-(1-(2-etilhexil)-5-(4-metoxifenil)-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(2-metilbenceno-1,3-diol) y purificando por cromatografía en columna (rendimiento del 68%, cera de color amarillento).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,95 (m, 18H), 1,36 (m, 16H), 1,52 (m, 8H), 1,79 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 2,24 (s, 6H), 3,90 (s, 3H), 3,98 (d, J = 5,5 Hz, 4H), 4,08 (m, 2H), 6,58 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,81 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,43 (s a, 2H), 8,86 (s a, 1H), 13,96 (s, 2H).

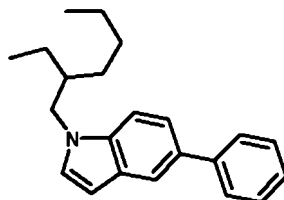
UV: λ_{máx} = 355 nm; ε_{máx} = 57000 M⁻¹ cm⁻¹ (CH₂Cl₂).

Los perfiles UV y el valor λ_{máx} muestran una absorción reforzada de radiación UV en la región UVA, junto con una absorción extraordinaria en la región UVB de la que carecen la mayor parte de los agentes absorbentes de UVA. Además, su poder de absorción casi duplica al de los agentes absorbentes de UVA disponibles en el mercado (véase la Fig 4a).

Ejemplo 27

(27) *Síntesis de 6,6'-(6-(1-(2-etilhexil)-5-fenil-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol)*

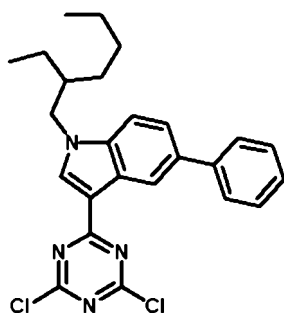
a) *1-(2-Etilhexil)-5-fenil-1H-indol*



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte (10)b)) usando 5-bromo-1H-indol y ácido fenilborónico (rendimiento del 79%, aceite de color pardo).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,90 (m, 6H), 1,30 (m, 8H), 1,92 (m, 1H), 4,01 (m, 2H), 6,53 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,44 (m, 5H), 7,65 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,84 (s, 1H).

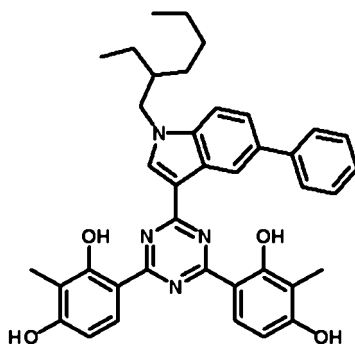
b) *3-(4,6-Dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-1-(2-etilhexil)-5-fenil-1H-indol*



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte (3)a)) usando 1-(2-etilhexil)-5-fenil-1H-indol (rendimiento del 22%, sólido de color amarillo).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,91 (m, 6H), 1,32 (m, 8H), 2,00 (m, 1H), 4,09 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,60 (m, 1H), 7,72 (dm, J = 8 Hz, 2H), 8,32 (s a, 1H), 8,78 (s a, 1H).

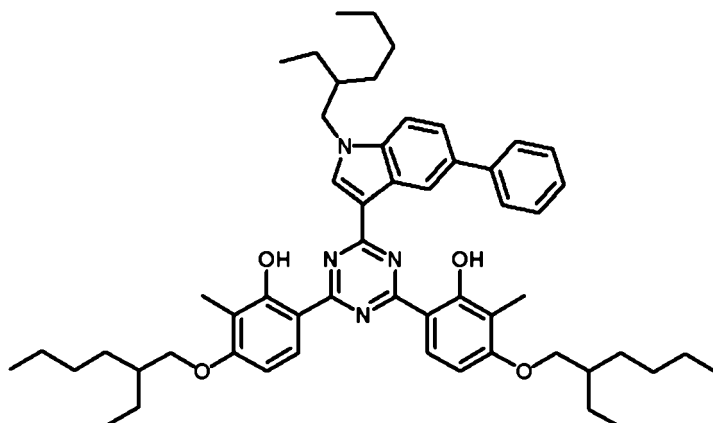
c) *4,4'-(6-(1-(2-Etilhexil)-5-fenil-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(2-metilbenceno-1,3-diol)*



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte 0a)) usando 3-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-1-(2-etilhexil)-5-fenil-1H-indol y purificando por cromatografía en columna (rendimiento del 41%, sólido de color amarillo).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,85 (m, 6H), 1,27 (m, 8H), 1,97 (m, 1H), 2,09 (s, 6H), 4,30 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,60 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,87 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 8,14 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,57 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 10,36 (s, 2H), 13,90 (s, 2H).

d) 6,6'-(6-(1-(2-Etilhexil)-5-fenil-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol)



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte 0b)) usando 4,4'-(6-(1-(2-etilhexil)-5-fenil-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(2-metilbenceno-1,3-diol) y purificando por cromatografía en columna (rendimiento del 68%, aceite de color amarillento).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,95 (m, 18H), 1,38 (m, 16H), 1,53 (m, 8H), 1,80 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 2,26 (s, 6H), 3,99 (d, $J = 5,5$ Hz, 4H), 4,12 (m, 2H), 6,59 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,63 (m, 1H), 7,90 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,42 (s a, 1H), 8,96 (s a, 2H), 13,98 (s, 2H).

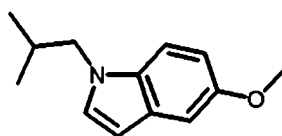
UV: $\lambda_{\text{máx}} = 355$ nm; $\epsilon_{\text{máx}} = 51000$ $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$ (CH_2Cl_2).

Los perfiles UV y el valor $\lambda_{\text{máx}}$ muestran una absorción reforzada de radiación UV en la región UVA, junto con una absorción extraordinaria en la región UVB de la que carecen la mayor parte de los agentes absorbentes de UVA. Además, su poder de absorción casi duplica al de los agentes absorbentes de UVA disponibles en el mercado (véase la Fig 4B).

Ejemplo 28

(28) Síntesis de 6,6'-(6-(1-isobutil-5-metoxi-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol)

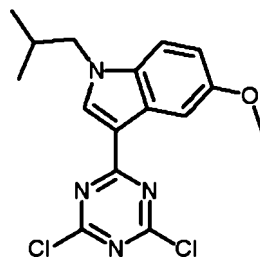
a) 1-(2-Isobutil)-5-metoxi-1H-indol



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte (5)a)) (rendimiento del 80%, aceite incoloro).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,33 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 4,8, 2,3$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,73 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 6,30 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 3,90 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,06 (dc, $J = 13,1, 6,6$ Hz, 1H), 0,81 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H).

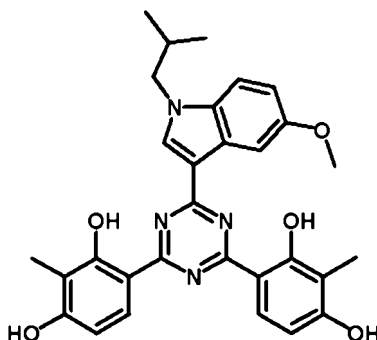
b) 3-(4,6-Dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-1-(2-isobutil)-5-metoxi-1H-indol



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte (3a)) usando 1-(2-isobutil)-5-metoxi-1H-indol (rendimiento del 81%, sólido de color rojizo).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,23 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 3,96 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,27 (dp, *J* = 13,9, 6,9 Hz, 1H), 0,97 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H).

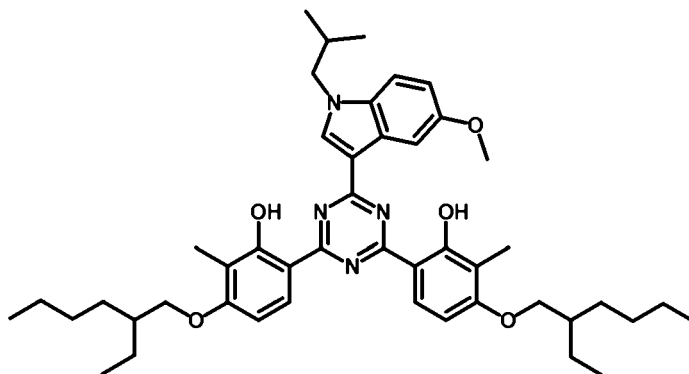
c) 4,4'-(6-(1-(2-Isobutil)-5-metoxi-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(2-metilbenceno-1,3-diol)



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte 0a)) usando 3-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-1-(2-isobutil)-5-metoxi-1H-indol (rendimiento del 46%, sólido de color amarillo).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6,98 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,87 (s, 2H), 6,25 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,86 (dd, *J* = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 5,45 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,83 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,22 - 1,10 (m, 1H), 1,16 (s, 6H), -0,01 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

d) 6,6'-(6-(1-(2-Isobutil)-5-metoxi-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol)



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte 0b)) usando 4,4'-(6-(1-(2-isobutil)-5-metoxi-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(2-metilbenceno-1,3-diol) y purificando por cromatografía en columna (rendimiento del 49%, aceite de color amarillento).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 13,93 (s, 2H), 8,37 (s, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,30 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,98 (dd, *J* = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 4,01 - 3,96 (m, 6H), 2,36 - 2,24 (m, 1H), 2,22 (s, 6H), 1,80 (dt, *J* = 12,0, 6,0 Hz, 2H), 1,63 - 1,42 (m, 8H), 1,41 - 1,31 (m, 8H), 0,99 (m, 12H), 0,94 (d, *J* = 5,8 Hz, 6H).

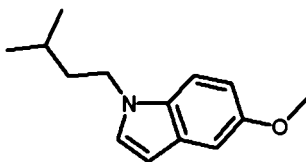
UV: λ_{máx} = 353 nm; ε_{máx} = 57000 M⁻¹ cm⁻¹ (CH₂Cl₂).

Los perfiles UV y el valor λ_{máx} muestran una absorción reforzada de radiación UV en la región UVA, junto con una absorción extraordinaria en la región UVB de la que carecen la mayor parte de los agentes absorbentes de UVA. Además, su poder de absorción casi duplica al de los agentes absorbentes de UVA disponibles en el mercado (véase la Fig 4b).

Ejemplo 29

(29) *Síntesis de 6,6'-(6-(1-isopentil-5-metoxi-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol)*

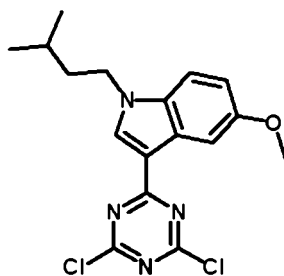
a) *1-Isopentil-5-metoxi-1H-indol*



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte (5)a)) (rendimiento del 99%, aceite de color amarillo).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,24 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J* = 7,3, 2,7 Hz, 2H), 6,88 (dd, *J* = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 4,21 - 4,02 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 1,73 (dd, *J* = 14,6, 7,0 Hz, 2H), 1,68 - 1,53 (m, 1H), 0,97 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H).

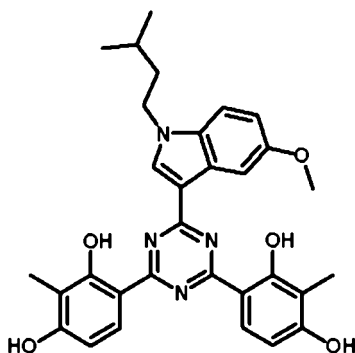
b) *3-(4,6-Dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-1-isopentil-5-metoxi-1H-indol*



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte (3)a)) usando 1-isopentil-5-metoxi-1H-indol (rendimiento del 75%, sólido de color rojizo).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,26 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,98 (dd, *J* = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 4,21 - 4,13 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 1,81 (dd, *J* = 14,9, 7,1 Hz, 2H), 1,73 - 1,57 (m, 1H), 1,00 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

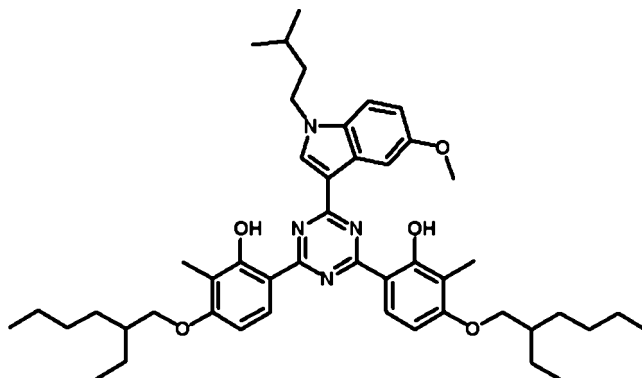
c) *4,4'-(6-(1-Isopentil-5-metoxi-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(2-metilbenceno-1,3-diol)*



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte 0a)) usando 3-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-1-isopentil-5-metoxi-1H-indol (rendimiento del 99%, sólido de color amarillo).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,85 (s, 2H), 10,30 (s, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,93 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J* = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 4,42 - 4,29 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,07 (s, 6H), 1,79 - 1,65 (m, 2H), 1,59 (dt, *J* = 13,2, 6,6 Hz, 1H), 0,95 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H).

d) 6,6'-(6-(1-Isopentil-5-metoxi-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol)



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte 0b)) usando 4,4'-(6-(1-isopentil-5-metoxi-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(2-metilbenceno-1,3-diol) y purificando por cromatografía en columna (rendimiento del 79%, sólido de color amarillento).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 13,96 (s, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,15 (s, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,99 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 4,21 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,98 (d, *J* = 5,0 Hz, 4H), 2,22 (s, 6H), 1,88 - 1,74 (m, 2H), 1,68 (dd, *J* = 13,3, 6,5 Hz, 1H), 1,51 - 1,50 (m, 6H), 1,36 (s, 12H), 1,06 - 0,91 (m, 18H).

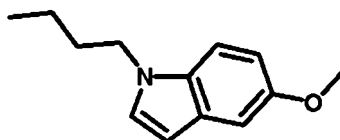
UV: λ_{máx} = 353 nm; ε_{máx} = 55000 M⁻¹ cm⁻¹ (CH₂Cl₂).

Los perfiles UV y el valor λ_{máx} muestran una absorción reforzada de radiación UV en la región UVA, junto con una absorción extraordinaria en la región UVB de la que carecen la mayor parte de los agentes absorbentes de UVA. Además, su poder de absorción casi duplica al de los agentes absorbentes de UVA disponibles en el mercado (véase la Fig 4B).

Ejemplo 30

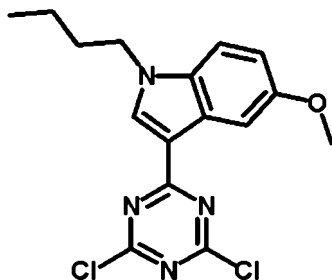
(30) Síntesis de 6,6'-(6-(1-butil-5-metoxi-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol)

a) 1-Butil-5-metoxi-1H-indol



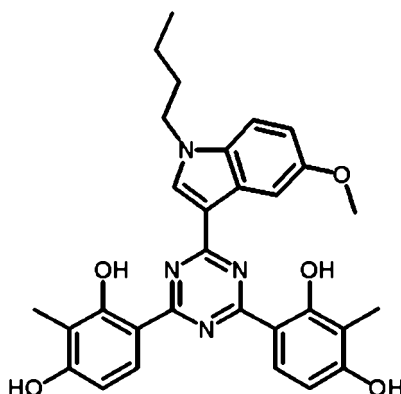
Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte (5)a)) (rendimiento del 99%, aceite de color amarillo).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,23 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 7,2, 2,4 Hz, 2H), 6,87 (dd, *J* = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 4,08 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,88 - 1,72 (m, 2H), 1,42 - 1,23 (m, 2H), 0,93 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

b) *1-Butil-3-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-5-metoxi-1H-indol*

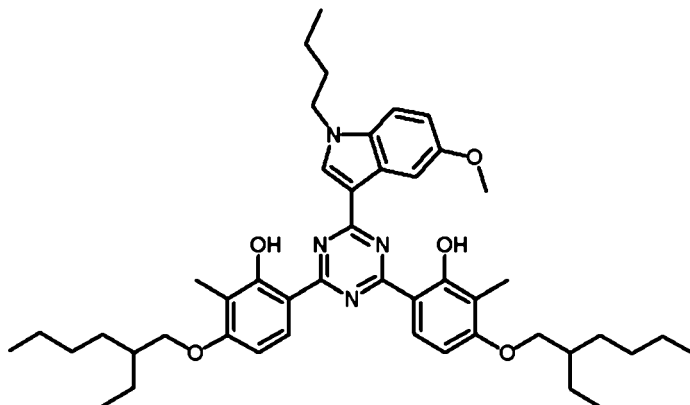
Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte (3)a)) usando 1-butil-5-metoxi-1H-indol (rendimiento del 67%, sólido de color rojizo).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,26 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,32 - 7,28 (m, 1H), 6,98 (dd, *J* = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 4,20 - 4,11 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 1,89 (ddd, *J* = 14,9, 11,2, 7,5 Hz, 2H), 1,47 - 1,31 (m, 2H), 0,96 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

c) *4,4'-(6-(1-Butil-5-metoxi-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(2-metilbenceno-1,3-diol)*

Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte 0a)) usando 1-butil-3-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-5-metoxi-1H-indol (rendimiento del 55%, sólido de color amarillo).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6,95 - 6,87 (m, 2H), 6,77 - 6,71 (m, 2H), 6,16 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,82 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,45 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 2,94 - 2,89 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 1,21 (s, 6H), 0,83 (dd, *J* = 14,8, 7,7 Hz, 2H), 0,57 - 0,44 (m, 2H), 0,13 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

d) *6,6'-(6-(1-Butil-5-metoxi-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol)*

Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte 0b)) usando 4,4'-(6-(1-butil-5-metoxi-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(2-metilbenceno-1,3-diol) y purificando por cromatografía en columna (rendimiento del 41%, sólido de color amarillento).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 14,00 - 13,77 (m, 2H), 8,41 - 8,33 (m, 1H), 8,14 (s, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,30 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,98 (dd, *J* = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 4,19 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,98 (d, *J* = 5,5 Hz, 4H), 2,22 (s, 6H), 1,95 - 1,84 (m, 2H), 1,79 (dt, *J* = 12,1, 5,9 Hz, 2H), 1,59 - 1,43 (m, 10H), 1,42 - 1,31 (m, 8H), 0,96 (tdd, *J* = 14,2, 9,4, 4,9 Hz, 15H).

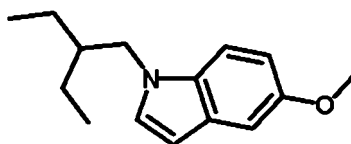
UV: λ_{máx} = 353 nm; ε_{máx} = 60000 M⁻¹ cm⁻¹ (CH₂Cl₂).

Los perfiles UV y el valor λ_{máx} muestran una absorción reforzada de radiación UV en la región UVA, junto con una absorción extraordinaria en la región UVB de la que carecen la mayor parte de los agentes absorbentes de UVA. Además, su poder de absorción casi duplica al de los agentes absorbentes de UVA disponibles en el mercado (véase la Fig 4B).

Ejemplo 31

(31) *Síntesis de 6,6'-(6-(1-(2-etilbutil)-5-metoxi-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol)*

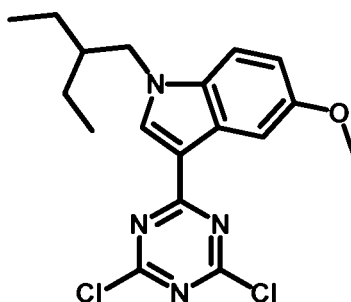
a) *1-(2-Etilbutil)-5-metoxi-1H-indol*



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte (5)a)) (rendimiento del 81%, aceite de color amarillo).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,22 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J* = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 6,39 (dd, *J* = 3,0, 0,8 Hz, 1H), 3,95 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,88 - 1,76 (m, 1H), 1,38 - 1,26 (m, 4H), 0,90 (t, *J* = 7,5 Hz, 6H).

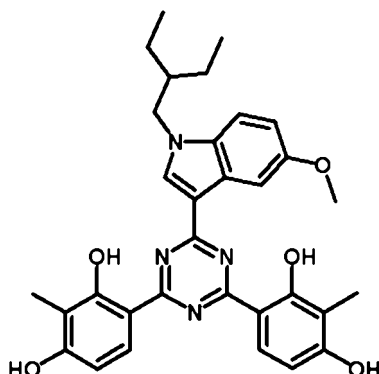
b) *3-(4,6-Dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-1-(2-etilbutil)-5-metoxi-1H-indol*



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte (3)a)) usando 1-(2-etilbutil)-5-metoxi-1H-indol (rendimiento del 88%, aceite de color pardo).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,22 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 4,04 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 1,89 (td, *J* = 13,3, 6,9 Hz, 1H), 1,46 - 1,28 (m, 4H), 0,99 - 0,88 (m, 6H).

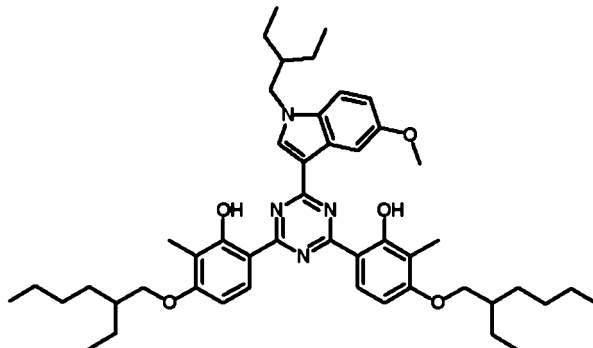
c) 4,4'-(6-(1-(2-Etilbutil)-5-metoxi-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(2-metilbenceno-1,3-diol)



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte 0a)) usando 3-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-1-(2-etilbutil)-5-metoxi-1H-indol (rendimiento del 65%, sólido de color amarillo).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,78 (s, 2H), 10,24 (s, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,94 - 6,85 (m, 1H), 6,56 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,13 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,05 (s, 6H), 1,89 - 1,75 (m, 1H), 1,36 - 1,12 (m, 4H), 0,84 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H).

d) 6,6'-(6-(1-(2-Etilbutil)-5-metoxi-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol)

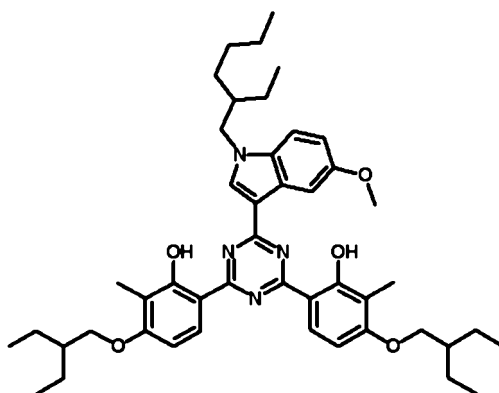


Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte 0b)) usando 4,4'-(6-(1-(2-etilbutil)-5-metoxi-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(2-metilbenceno-1,3-diol) y purificando por cromatografía en columna (rendimiento del 59%, cera de color amarillento).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 13,91 (s, 2H), 8,36 (s, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,26 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,01 - 6,89 (m, 1H), 6,57 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 4,01 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,98 (d, $J = 5,5$ Hz, 4H), 2,21 (s, 6H), 1,91 (dt, $J = 12,6, 6,5$ Hz, 1H), 1,85 - 1,72 (m, 2H), 1,59 - 1,49 (m, 8H), 1,42 - 1,29 (m, 12H), 1,02 - 0,91 (m, 18H).

UV: $\lambda_{\text{máx}} = 353$ nm; $\varepsilon_{\text{máx}} = 54000$ $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$ (CH_2Cl_2).

Ejemplo 32

(32) *Síntesis de 6,6'-(6-(1-(2-etilhexil)-5-metoxi-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilbutoxi)-2-metilfenol)*

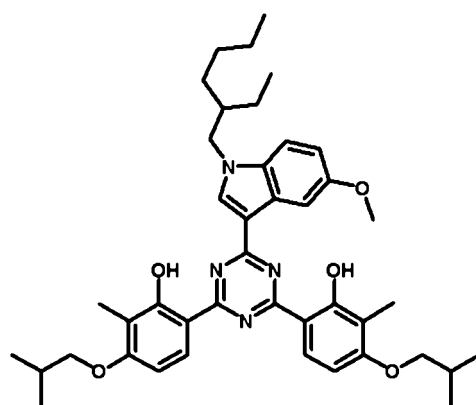
Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte 0b)) usando 4,4'-(6-(1-(2-etilhexil)-5-metoxi-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(2-metilbenceno-1,3-diol) y purificando por cromatografía en columna (rendimiento del 90%, aceite de color amarillento).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 14,00 - 13,63 (m, 2H), 8,47 - 8,34 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,10 (s, 2H), 7,30 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 6,98 (dd, $J = 8,9, 2,5$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 4,07 (dd, $J = 7,6, 3,7$ Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,99 (d, $J = 5,5$ Hz, 4H), 2,22 (s, 6H), 2,02 - 1,91 (m, 1H), 1,73 (dt, $J = 12,5, 6,0$ Hz, 2H), 1,63 - 1,45 (m, 10H), 1,40 - 1,26 (m, 6H), 1,00 - 0,92 (m, 18H).

UV: $\lambda_{\text{máx}} = 353$ nm; $\epsilon_{\text{máx}} = 55000$ $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$ (CH_2Cl_2).

Los perfiles UV y el valor $\lambda_{\text{máx}}$ muestran una absorción reforzada de radiación UV en la región UVA, junto con una absorción extraordinaria en la región UVB de la que carecen la mayor parte de los agentes absorbentes de UVA. Además, su poder de absorción casi duplica al de los agentes absorbentes de UVA disponibles en el mercado (véase la Fig 5A).

Ejemplo 33

(33) *Síntesis de 6,6'-(6-(1-(2-etilhexil)-5-metoxi-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-isobutoxi-2-metilfenol)*

Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte 0b)) usando 4,4'-(6-(1-(2-etilhexil)-5-metoxi-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(2-metilbenceno-1,3-diol) y purificando por cromatografía en columna (rendimiento del 73%, sólido de color amarillento).

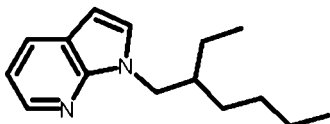
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 13,84 (s, 2H), 8,43 - 8,36 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,29 - 7,26 (m, 2H), 6,97 (dd, $J = 8,9, 2,5$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 4,05 (dd, $J = 7,4, 4,2$ Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,84 (d, $J = 6,4$ Hz, 4H), 2,22 (s, 6H), 2,17 - 2,16 (m, 2H), 1,99 - 1,92 (m, 1H), 1,36 - 1,28 (m, 8H), 1,09 (d, $J = 6,7$ Hz, 12H), 0,97 - 0,87 (m, 6H).

UV: $\lambda_{\text{máx}} = 353 \text{ nm}$; $\varepsilon_{\text{máx}} = 55000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ (CH_2Cl_2).

Ejemplo 34

(34) *Síntesis de 6,6'-(6-(1-(2-etilhexil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol)*

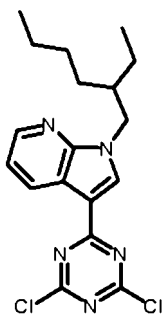
a) *1-(2-Etilhexil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina*



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente usando 7-azaindol (véase la parte (5)a)) (rendimiento del 87%, aceite de color amarillento).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,32 (dd, $J = 4,7, 1,5 \text{ Hz}$, 1H), 7,90 (dd, $J = 7,8, 1,6 \text{ Hz}$, 1H), 7,20 (d, $J = 3,5 \text{ Hz}$, 1H), 7,04 (dd, $J = 7,8, 4,7 \text{ Hz}$, 1H), 6,45 (d, $J = 3,5 \text{ Hz}$, 1H), 4,19 (d, $J = 7,4 \text{ Hz}$, 2H), 2,06 - 1,89 (m, 1H), 1,37 - 1,18 (m, 8H), 0,93 - 0,80 (m, 6H).

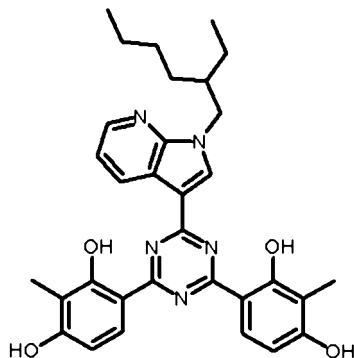
b) *3-(4,6-Dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-1-(2-etilhexil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina*



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte (3)a)) usando 1-(2-etilhexil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (rendimiento del 70%, aceite de color pardo).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,77 (dd, $J = 7,9, 1,6 \text{ Hz}$, 1H), 8,44 (d, $J = 1,6 \text{ Hz}$, 1H), 8,33 (t, $J = 4,9 \text{ Hz}$, 1H), 7,30 (dd, $J = 7,9, 4,7 \text{ Hz}$, 1H), 4,28 (d, $J = 7,4 \text{ Hz}$, 2H), 2,11 - 1,95 (m, 1H), 1,34 - 1,22 (m, 8H), 0,96 - 0,81 (m, 6H).

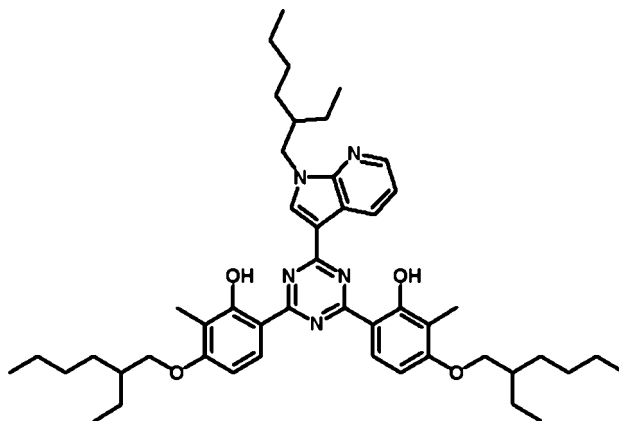
c) *4,4'-(6-(1-(2-Etilhexil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(2-metilbenceno-1,3-diol)*



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte 0a)) usando 3-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-1-(2-etilhexil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (rendimiento del 42%, sólido de color naranja).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,68 (s, 2H), 10,36 (s, 2H), 8,71 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,39 (dt, *J* = 14,2, 7,1 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 4,34 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,06 (s, 6H), 1,96 - 1,94 (m, 1H), 1,24 (dd, *J* = 13,3, 6,2 Hz, 8H), 0,82 (m, 6H).

d) 6,6'-(6-(1-(2-Etilhexil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol)



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte 0b)) usando 4,4'-(6-(1-(2-etilhexil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(2-metilbenceno-1,3-diol) y purificando por cromatografía en columna (rendimiento del 23%, aceite de color amarillento).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 13,77 (s, 2H), 8,85 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,44 (dd, *J* = 4,6, 1,3 Hz, 1H), 8,31 (s, 2H), 8,25 (s, 1H), 7,32 (dd, *J* = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 4,30 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 3,98 (d, *J* = 5,5 Hz, 4H), 2,22 (s, 6H), 2,14 - 2,04 (m, 1H), 1,86 - 1,74 (m, 2H), 1,60 - 1,45 (m, 6H), 1,41 - 1,24 (m, 18H), 1,03 - 0,86 (m, 18H).

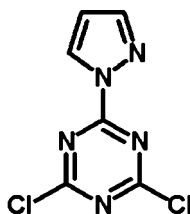
UV: λ_{máx} = 346 nm; ε_{máx} = 69000 M⁻¹ cm⁻¹ (CH₂Cl₂).

Los perfiles UV y el valor λ_{máx} muestran una absorción reforzada de radiación UV en la región UVA, junto con una absorción extraordinaria en la región UVB de la que carecen la mayor parte de los agentes absorbentes de UVA. Además, su poder de absorción casi duplica al de los agentes absorbentes de UVA disponibles en el mercado (véase la Fig 5A).

Ejemplo 35

(35) Síntesis de 6,6'-(6-(1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol)

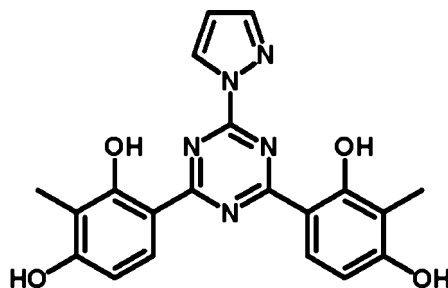
a) 2,4-Dicloro-6-(1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazina



A una solución de cloruro cianúrico (4 g, 21,69 mmol, 1,5 equiv.) en THF anhidro (40 ml) a 0°C se le añadieron K₂CO₃ (3,99 g, 28,92 mmol, 2 equiv.). Después, se añadió gota a gota una solución de 1H-pirazol (0,98, 14,46 mmol, 1 equiv.) en THF anhidro (15 ml). La solución se deja calentar y después se calentó a reflujo durante 16 horas. La suspensión formada se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo en bruto se suspendió en H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anh. y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 2:1 de éter de petróleo/AcOEt, para formar 2,4-dicloro-6-(1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazina (2,66 g, rendimiento del 85%, sólido de color blanco).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,61 (dd, *J* = 3, 1,5 Hz, 1H), 7,95 (m, 1H), 8,57 (dm, *J* = 3 Hz, 1H).

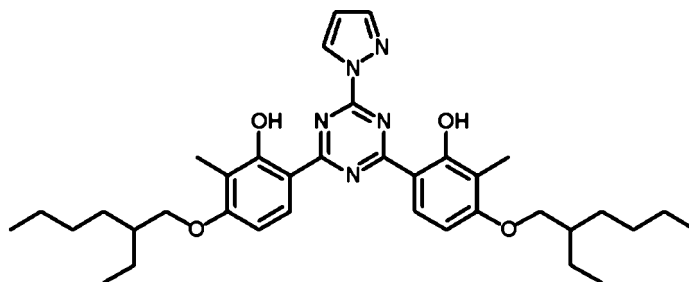
b) 4,4'-(6-(1H-Pirazol-1-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(2-metilbenceno-1,3-diol)



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte 0a)) usando 2,4-dicloro-6-(1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazina (rendimiento del 46%, sólido de color amarillo).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 2,07 (s, 6H), 6,44 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 6,64 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,98 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8,66 (d, $J = 3$ Hz, 1H).

c) 6,6'-(6-(1H-Pirazol-1-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol)



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte 0b)) usando 4,4'-(6-(1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(2-metilbenceno-1,3-diol) y purificando por cromatografía en columna (rendimiento del 77%, aceite de color amarillento).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,95 (m, 12H), 1,35 (m, 8H), 1,51 (m, 8H), 1,77 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 3,96 (m, 4H), 6,53 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6,59 (m, 2H), 7,93 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,23 (s, 2H), 8,66 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 13,39 (s, 2H).

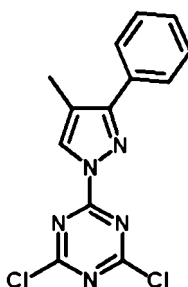
UV: $\lambda_{\text{máx}} = 340$ nm; $\epsilon_{\text{máx}} = 36000$ $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$ (CH_2Cl_2).

Los perfiles UV y el valor $\lambda_{\text{máx}}$ muestran una absorción reforzada de radiación UV en las regiones UVB y UVA, haciendo a estos compuestos especialmente interesantes debido a su gran intervalo de cobertura/absorción de la radiación UV que llega del sol. La sustitución en el anillo heterocíclico mejora tanto la cobertura en la región UVA como el poder de absorción (véase la Fig 5B).

Ejemplo 36

(36) Síntesis de 6,6'-(6-(4-metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol)

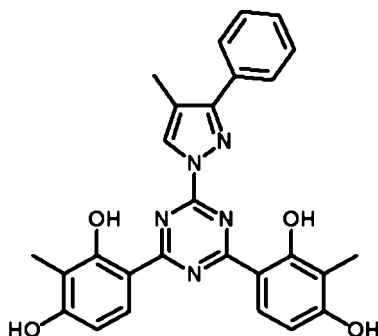
a) 2,4-Dicloro-6-(4-metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazina



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte (12)a)) usando 4-metil-3-fenil-1H-pirazol (rendimiento del 99%, sólido de color amarillo).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 2,54 (s, 3H), 7,39 (m, 1H), 7,46 (m, 5H).

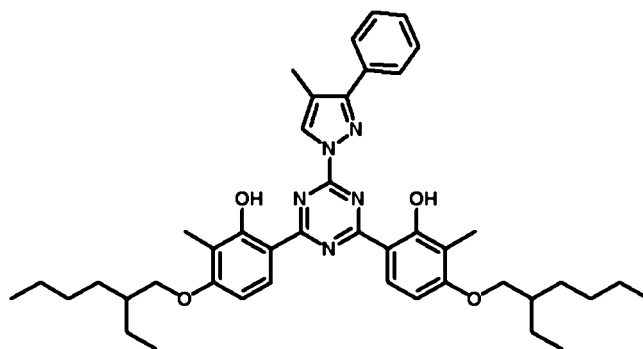
b) 4,4'-(6-(4-Metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(2-metilbenceno-1,3-diol)



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte 0a)) usando 2,4-dicloro-6-(4-metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazina (rendimiento del 89%, sólido de color amarillo).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 2,05 (s, 6H), 2,55 (s, 3H), 6,61 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,48 (m, 3H), 7,67 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 8,11 (m, 1H), 10,50 (s, 2H), 13,52 (s, 2H).

c) 6,6'-(6-(4-Metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol)



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte 0b)) usando 4,4'-(6-(4-metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(2-metilbenceno-1,3-diol) y purificando por cromatografía en columna (rendimiento del 23%, aceite de color amarillento).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,95 (m, 12H), 1,35 (m, 8H), 1,51 (m, 8H), 1,78 (m, 2H), 2,21 (s, 6H), 2,55 (s, 3H), 3,97 (m, 4H), 6,58 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,49 (m, 5H), 8,25 (s, 2H), 8,65 (s, 1H), 13,41 (s, 2H).

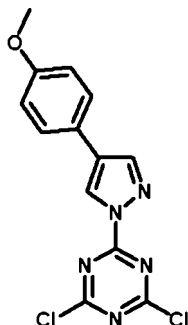
UV: $\lambda_{\text{máx}} = 326 \text{ nm}$; $\epsilon_{\text{máx}} = 51000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ (CH_2Cl_2).

Los perfiles UV y el valor $\lambda_{\text{máx}}$ muestran una absorción reforzada de radiación UV en las regiones UVB y UVA, haciendo a estos compuestos especialmente interesantes debido a su gran intervalo de cobertura/absorción de la radiación UV que llega del sol. La sustitución en el anillo heterocíclico mejora tanto la cobertura en la región UVA como el poder de absorción (véase la Fig 5B).

Ejemplo 37

(37) Síntesis de 6,6'-(6-(4-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol)

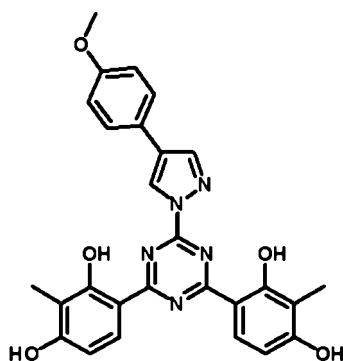
a) 2,4-Dicloro-6-(4-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazina



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte (12)a)) usando 4-(4-metoxifenil)-1H-pirazol (rendimiento del 70%, sólido de color amarillo).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 3,85 (s, 3H), 6,97 (dm, J = 9 Hz, 2H), 7,53 (dm, J = 9 Hz, 2H), 8,20 (d, J = 1 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 1 Hz, 1H).

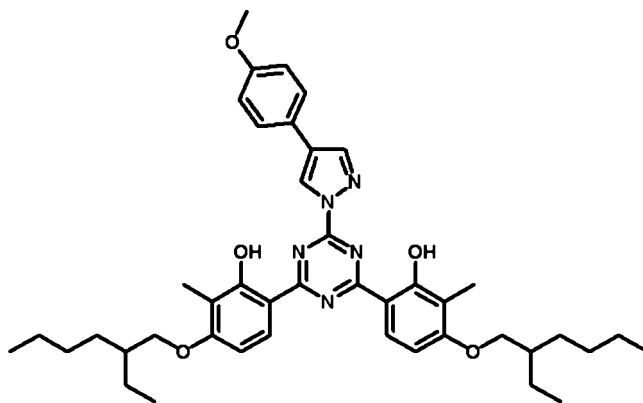
b) 4,4'-(6-(4-(4-Metoxifenil)-1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(2-metilbenceno-1,3-diol)



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte 0a)) 2,4-dicloro-6-(4-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazina (rendimiento del 91%, sólido de color amarillo).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2,06 (s, 6H), 3,80 (s, 3H), 6,64 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,16 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,53 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 10,52 (s, 2H), 13,56 (s, 2H).

c) 6,6'-(6-(4-(4-Metoxifenil)-1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol)



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte 0b)) usando 4,4'-(6-(4-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(2-metilbenceno-1,3-diol) y purificando por cromatografía en columna (rendimiento del 15%, aceite de color amarillento).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,97 (m, 12H), 1,37 (m, 8H), 1,51 (m, 8H), 1,80 (m, 2H), 2,23 (s, 6H), 3,88 (s, 3H), 3,99 (d, $J = 5,5$ Hz, 4H), 6,61 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 6,99 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,29 (s, 2H), 8,77 (s, 1H), 13,46 (s, 2H).

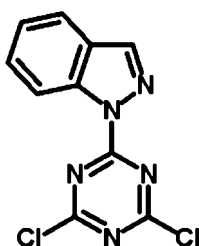
UV: $\lambda_{\text{máx}} = 343$ nm; $\epsilon_{\text{máx}} = 54000$ $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$ (CH_2Cl_2).

Los perfiles UV y el valor $\lambda_{\text{máx}}$ muestran una absorción reforzada de radiación UV en las regiones UVB y UVA, haciendo a estos compuestos especialmente interesantes debido a su gran intervalo de cobertura/absorción de la radiación UV que llega del sol. La sustitución en el anillo heterocíclico mejora tanto la cobertura en la región UVA como el poder de absorción (véase la Fig 5B).

Ejemplo 38

(38) Síntesis de 6,6'-(6-(1H-indazol-1-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol)

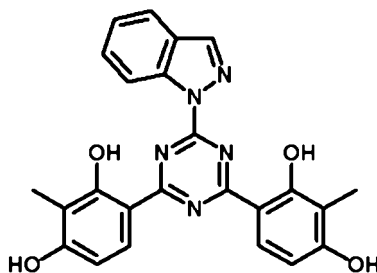
a) 1-(4,6-Dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-1H-indazol



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte (12)a) usando 1H-indazol (rendimiento del 99%, sólido de color blanquecino).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 9,09 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 9,1, 0,8$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,35 (ddd, $J = 9,0, 6,5, 0,9$ Hz, 1H), 7,12 (dd, $J = 8,7, 6,5$ Hz, 1H).

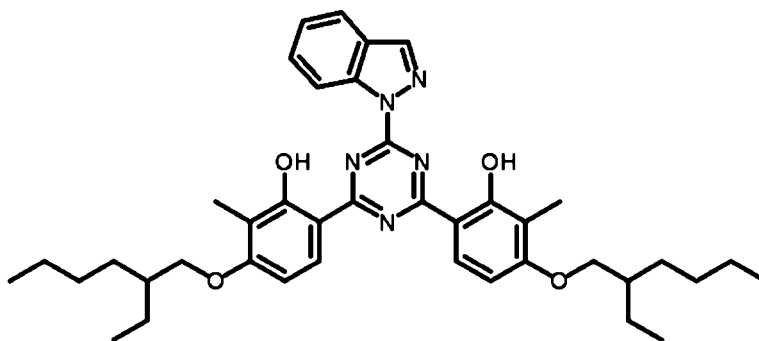
b) 4,4'-(6-(1H-indazol-1-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(2-metilbenceno-1,3-diol)



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte 0a)) 1-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)-1H-indazol (rendimiento del 70%, sólido de color naranja).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 13,45 (s, 2H), 10,59 (s, 2H), 9,58 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,87 - 7,72 (m, 2H), 7,44 - 7,33 (m, 1H), 7,22 - 7,09 (m, 1H), 6,65 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 2,07 (s, 6H).

c) 6,6'-(6-(1H-indazol-1-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol)



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte 0b)) usando 4,4'-(6-(1H-indazol-1-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(2-metilbenceno-1,3-diol) y purificando por cromatografía en columna (rendimiento del 38%, sólido de color amarillento).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 13,73 (s, 2H), 8,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,27 (s, 2H), 7,82 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,71 - 7,62 (m, 1H), 7,41 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 3,99 (d, $J = 5,5$ Hz, 4H), 2,23 (s, 6H), 1,80 (dt, $J = 12,1, 5,9$ Hz, 2H), 1,64 - 1,40 (m, 8H), 1,38 - 1,34 (m, 8H), 1,03 - 0,89 (m, 12H).

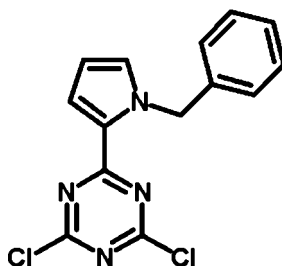
UV: $\lambda_{\text{máx}} = 324$ nm; $\epsilon_{\text{máx}} = 56000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ (CH_2Cl_2).

Los perfiles UV y el valor $\lambda_{\text{máx}}$ muestran una absorción reforzada de radiación UV en las regiones UVB y UVA, haciendo a estos compuestos especialmente interesantes debido a su gran intervalo de cobertura/absorción de la radiación UV que llega del sol. La sustitución en el anillo heterocíclico mejora tanto la cobertura en la región UVA como el poder de absorción (véase la Fig 5B).

Ejemplo 39

(39) Síntesis de 2-(1-bencil-1H-pirrol-2-il)-4,6-bis[4-(2-etilhexiloxi)-3-metil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina

a) 2-(1-Bencil-1H-pirrol-2-il)-4,6-dicloro-1,3,5-triazina

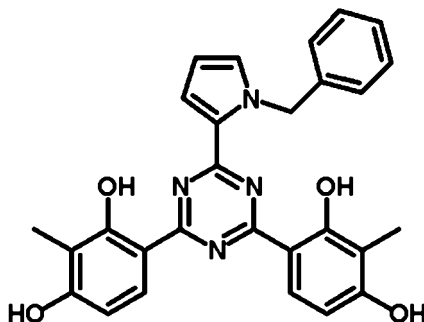


Una mezcla de 1-bencilpirrol (5,0 g, 31,8 mmol, 1 equiv.) y 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (6,8 g, 36,9 mmol, 1,1 equiv.) se calentó a reflujo en xileno (35 ml) durante 26 horas. El disolvente se evaporó a sequedad; se añadió metanol (35 ml) a 0°C y la mezcla se dejó en agitación durante 25 min. El sólido obtenido se filtró, se lavó con metanol frío (2 x 10 ml) y se secó para obtener 2-(1-bencil-1H-pirrol-2-il)-4,6-dicloro-1,3,5-triazina (8,35 g, 27,4 mmol, 86%), en forma de un sólido de color pardo.

p.f. = $150-151^\circ\text{C}$.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 5,72 (s, 2H), 6,36 (dd, $J = 4,1$ Hz, $J' = 2,5$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,23-7,33 (m, 3H), 7,59 (dd, $J = 4,1$ Hz, $J' = 1,8$ Hz, 1H).

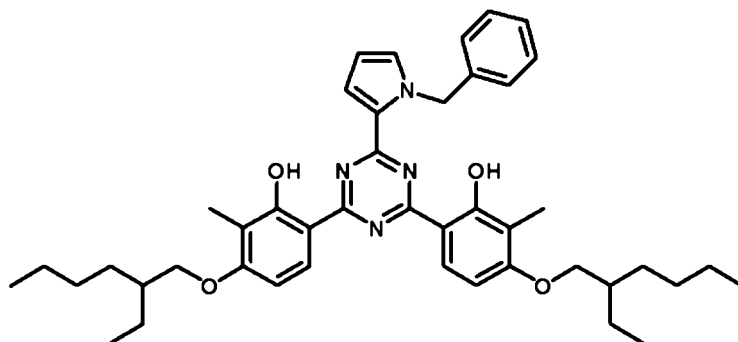
b) 2-(1-Bencil-1H-pirrol-2-il)-4,6-bis(3-metil-2,4-dihidroxifenil)-1,3,5-triazina



A una mezcla de 2-metilresorcinol (12,2 g, 98,3 mmol, 2 equiv.) en 1,2-dicloroetano (375 ml) se le añadieron 2-(1-bencil-1H-pirrol-2-il)-4,6-dicloro-1,3,5-triazina (15 g, 49,2 mmol, 1 equiv.) y tricloruro de aluminio (13,11 g, 98,3 mmol, 2 equiv.) y se mantuvo a 100°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió. Se añadieron HCl 12 N/agua-hielo (10/50 ml) y la mezcla se dejó en agitación. El disolvente se retiró a presión reducida. Se añadió agua (50 ml) y el sólido obtenido se filtró, se lavó con agua (3 x 50 ml) y AcOEt frío (3 x 50 ml) y se secó. Se obtuvo 2-(1-bencil-1H-pirrol-2-il)-4,6-bis(3-metil-2,4-dihidroxifenil)-1,3,5-triazina (20,4 g, 86%) en forma de un sólido de color amarillo.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,04 (s, 6H), 5,97 (s, 2H), 6,43 (m, 1H), 6,52 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,07 (m, 2H), 7,25 (m, 4H), 7,48 (m, 1H), 7,73 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 10,40 (s, 2H), 13,70 (s, 2H).

c) 2-(1-Bencil-1H-pirrol-2-il)-4,6-bis[4-(2-etilhexiloxi)-3-metil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina



A una solución de 2-(1-bencil-1H-pirrol-2-il)-4,6-bis(3-metil-2,4-dihidroxifenil)-1,3,5-triazina (6 g, 12,5 mmol, 1 equiv.) en DMF (250 ml) se le añadió Na₂CO₃ (4,37 g, 41,2 mmol, 3,3 equiv.) y la mezcla se calentó a 70°C. Se añadió lentamente una solución de 3-(bromometil)heptano (6,67 ml, 37,5 mmol, 3 equiv.) en DMF (50 ml). Cuando terminó la adición, el sistema se calentó a 110°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se diluyó en 7/3 de tolueno/acetona (100 ml). La fase orgánica se filtró para retirar las sales inorgánicas y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo (7,7 g) contenía al menos 87% del compuesto deseado. El material en bruto se suspendió en MeOH (100 ml), se agitó durante 3 h, se filtró y se lavó con MeOH (3 x 10 ml). El sólido se secó para formar 2-(1-bencil-1H-pirrol-2-il)-4,6-bis[4-(2-etilhexiloxi)-3-metil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina (5,3 g, 60%), un sólido de color blanquecino.

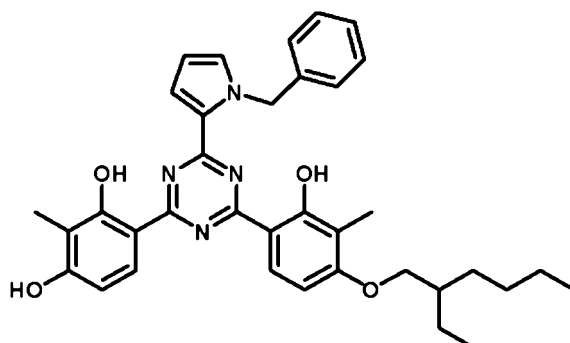
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,96 (m, 12H), 1,20-1,60 (m, 16H), 1,77 (m, 2H), 2,19 (s, 6H), 3,94 (d, J = 5,3 Hz, 4H), 5,98 (s, 2H), 6,37 (m, 1H), 6,48 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 7,12 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,21-7,35 (m, 3H), 7,45 (m, 1H), 7,96 (m, 2H), 13,71 (s, 2H).

UV: λ_{máx} = 347 nm; ε_{máx} = 66000 M⁻¹ cm⁻¹ (CH₂Cl₂).

Los perfiles UV y el valor λ_{máx} muestran una absorción reforzada de radiación UV en la región UVA, junto con una absorción extraordinaria en la región UVB de la que carecen la mayor parte de los agentes absorbentes de UVA. Además, su poder de absorción casi duplica al de los agentes absorbentes de UVA disponibles en el mercado (véase la Fig 6A).

Ejemplo 40

(40) *Síntesis de 2-(1-bencil-1h-pirrol-2-il)-4-[2,4-bis(hidroxi)-3-metil-fenil]-6-[4-(2-etilhexiloxi)-3-metil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina*



A una solución de 2-(1-bencil-1H-pirrol-2-il)-4,6-bis(3-metil-2,4-dihidroxifenil)-1,3,5-triazina (100 mg, 0,20 mmol, 1 equiv.) en DMF (7 ml) se le añadió una solución acuosa al 30% de NaOH (18 mg, 0,45 mmol, 2,2 equiv.) y la mezcla se calentó a 70°C. Se añadió lentamente una solución de 3-(bromometil)heptano (80 μ l, 0,43 mmol, 2,1 equiv.) en DMF (3 ml). Cuando terminó la adición, el sistema se calentó a 110°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se diluyó en 7/3 de tolueno/acetona (100 ml). La fase orgánica se filtró para retirar las sales inorgánicas y el disolvente se eliminó a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (mezclas de éter de petróleo y AcOEt) para formar 2-(1-bencil-1h-pirrol-2-il)-4-[2,4-bis(hidroxi)-3-metil-fenil]-6-[4-(2-etilhexiloxi)-3-metil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina (32 mg, 26%), un sólido de color amarillo.

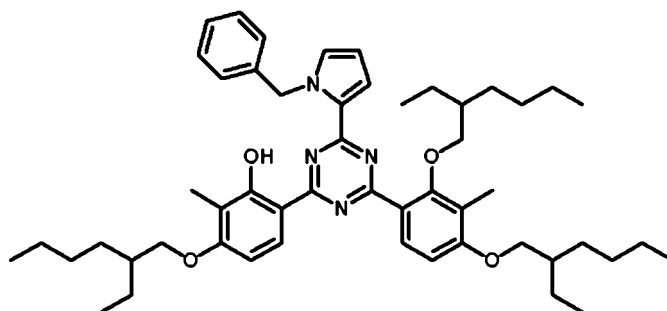
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,92 (m, 6H), 1,35 (m, 4H), 1,47 (m, 4H), 1,76 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 3,94 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 5,18 (s, 1H), 5,96 (s, 2H), 6,37 (dd, $J = 4,1, 2,6$ Hz, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,22-7,33 (m, 3H), 7,45 (m, dd, $J = 4,1, 1,9$ Hz, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 13,69 (s, 1H), 13,93 (s, 1H).

UV: $\lambda_{\text{máx}} = 347$ nm; $\epsilon_{\text{máx}} = 54000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ (CH_2Cl_2).

Los perfiles UV y el valor $\lambda_{\text{máx}}$ muestran una absorción reforzada de radiación UV en la región UVA, junto con una absorción extraordinaria en la región UVB de la que carecen la mayor parte de los agentes absorbentes de UVA. Además, su poder de absorción casi duplica al de los agentes absorbentes de UVA disponibles en el mercado (véase la Fig 6A).

Ejemplo 41

(41) *Síntesis de 2-(1-bencil-1h-pirrol-2-il)-4-[4-(2-etilhexiloxi)-3-metil-2-(2-etilhexiloxi)-fenil]-6-[4-(2-etilhexiloxi)-3-metil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina*



A una solución de 2-(1-bencil-1H-pirrol-2-il)-4,6-bis(3-metil-2,4-dihidroxifenil)-1,3,5-triazina (200 mg, 0,41 mmol, 1 equiv.) en DMF (7 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (447 mg, 1,37 mmol, 3,3 equiv.) y la mezcla se calentó a 70°C. Se añadió lentamente una solución de 3-(bromometil)heptano (220 μ l, 1,24 mmol, 3 equiv.) en DMF (3 ml). Cuando terminó la adición, el sistema se calentó a 110°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se diluyó en tolueno/acetona 7/3 (100 ml). La fase orgánica se filtró para retirar las sales inorgánicas y el disolvente se eliminó a presión reducida para formar 2-(1-bencil-1h-pirrol-2-il)-4-[4-(2-etilhexiloxi)-3-metil-2-(2-etilhexiloxi)-fenil]-6-[4-(2-etilhexiloxi)-3-metil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina (250 mg, 74%), un aceite de color naranja.

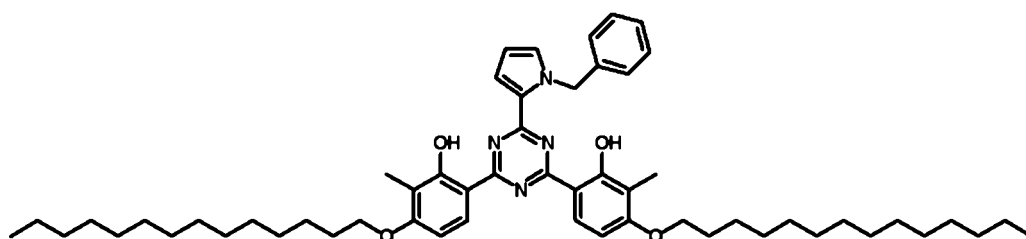
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,71 (m, 6H), 0,94 (m, 12H), 1,34 (s a, 12H), 1,49 (m, 8H), 1,10 (m, 4H), 1,63 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 3,51 (d, J = 6 Hz, 2H), 3,93 (m, 4H), 6,00 (s, 2H), 6,35 (m, 1H), 6,45 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,01 (m, 1H), 7,08 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,20-7,29 (m, 3H), 7,61 (m, 2H), 8,17 (m, 1H), 13,75 (s, 1H).

UV: λ_{máx} = 331 nm; ε_{máx} = 50000 M⁻¹ cm⁻¹ (CH₂Cl₂).

Los perfiles UV y el valor λ_{máx} muestran una absorción reforzada de radiación UV en la región UVA, junto con una absorción extraordinaria en la región UVB de la que carecen la mayor parte de los agentes absorbentes de UVA. Además, su poder de absorción casi duplica al de los agentes absorbentes de UVA disponibles en el mercado (véase la Fig 6A).

Ejemplo 42

(42) Síntesis de 6,6'-(6-(1-bencil-1H-pirrol-2-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(2-metil-3-(tetradeciloxi)fenol)



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte 0b)) usando 1-bromotetradecano (rendimiento del 64%, sólido de color blanquecino).

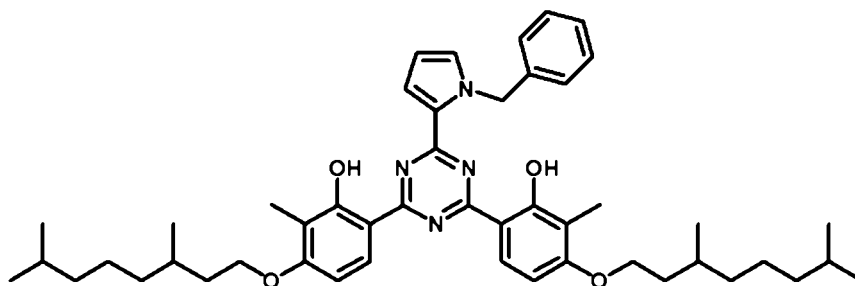
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,89 (t, J = 6,8 Hz, 6H), 1,27 (s a, 40H), 1,59 (m, 4H), 1,83 (m, 4H), 2,19 (s, 6H), 4,04 (m, 4H), 5,98 (s, 2H), 6,38 (m, 1H), 6,47 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 7,12 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,20-7,34 (m, 3H), 7,46 (m, 1H), 7,95 (m, 2H), 13,73 (s, 2H).

UV: λ_{máx} = 346 nm; ε_{máx} = 61000 M⁻¹ cm⁻¹ (CH₂Cl₂).

Los perfiles UV y el valor λ_{máx} muestran una absorción reforzada de radiación UV en la región UVA, junto con una absorción extraordinaria en la región UVB de la que carecen la mayor parte de los agentes absorbentes de UVA. Además, su poder de absorción casi duplica al de los agentes absorbentes de UVA disponibles en el mercado (véase la Fig 6A).

Ejemplo 43

(43) Síntesis de 2-(1-bencil-1H-pirrol-2-il)-4,6-bis[4-(3,7-dimetiloctiloxi)-3-metil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte 0b)) usando 3,7-dimetil-1-bromooctano (rendimiento del 55%, sólido de color blanquecino).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,88 (d, J = 6,6 Hz, 12H), 0,97 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,18 (m, 6H), 1,35 (m, 6H), 1,57 (m, 6H), 1,87 (m, 2H), 2,17 (s, 6H), 4,07 (m, 4H), 5,97 (s, 2H), 6,36 (m, 1H), 6,47 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 7,12 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,21-7,33 (m, 3H), 7,44 (m, 1H), 7,95 (m, 2H), 13,72 (s, 2H).

UV: λ_{máx} = 346 nm; ε_{máx} = 62000 M⁻¹ cm⁻¹ (CH₂Cl₂).

Los perfiles UV y el valor $\lambda_{\text{máx}}$ muestran una absorción reforzada de radiación UV en la región UVA, junto con una absorción extraordinaria en la región UVB de la que carecen la mayor parte de los agentes absorbentes de UVA. Además, su poder de absorción casi duplica al de los agentes absorbentes de UVA disponibles en el mercado (véase la Fig 6B).

Ejemplo 44

(44) *Síntesis de 2-(1-bencil-1h-pirrol-2-il)-4,6-bis[4-(2-butiloctiloxi)-3-metil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina*



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte 0b)) usando 5-(bromometil)undecano (rendimiento del 50%, sólido de color blanquecino).

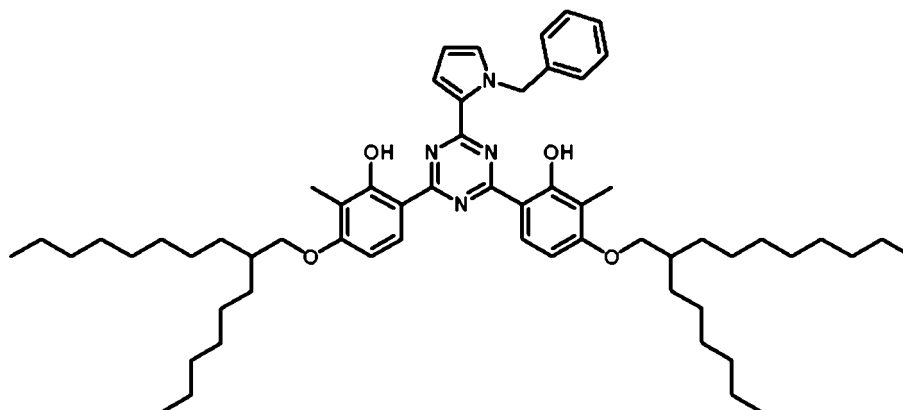
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,91 (m, 12H), 1,34 (s a, 32H), 1,82 (m, 2H), 2,18 (s, 6H), 4,07 (d, $J = 5,5$ Hz, 4H), 5,96 (s, 2H), 6,36 (m, 1H), 6,47 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 7,12 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 7,22-7,33 (m, 3H), 7,44 (m, 1H), 7,95 (m, 2H), 13,72 (s, 2H).

UV: $\lambda_{\text{máx}} = 346$ nm; $\epsilon_{\text{máx}} = 65000$ $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$ (CH_2Cl_2).

Los perfiles UV y el valor $\lambda_{\text{máx}}$ muestran una absorción reforzada de radiación UV en la región UVA, junto con una absorción extraordinaria en la región UVB de la que carecen la mayor parte de los agentes absorbentes de UVA. Además, su poder de absorción casi duplica al de los agentes absorbentes de UVA disponibles en el mercado (véase la Fig 6B).

Ejemplo 45

(45) *Síntesis de 2-(1-bencil-1h-pirrol-2-il)-4,6-bis[4-(2-hexildeciloxi)-3-metil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina*



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte 0b)) usando 7-(bromometil)pentadecano (rendimiento del 70%, sólido de color blanquecino).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,88 (m, 12H), 1,29 (s a, 42H), 1,45 (m, 6H), 1,81 (m, 2H), 2,19 (s, 6H), 3,93 (d, $J = 5,4$ Hz, 4H), 5,97 (s, 2H), 6,37 (dd, $J = 4,1, 2,7$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,02 (dd, $J = 2,5, 1,8$ Hz, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,22-7,33 (m, 3H), 7,45 (dd, $J = 4,1, 1,8$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 13,72 (s, 2H).

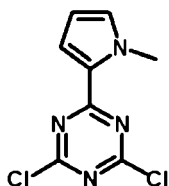
UV: $\lambda_{\text{máx}} = 347 \text{ nm}$; $\epsilon_{\text{máx}} = 61000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ (CH_2Cl_2).

Los perfiles UV y el valor $\lambda_{\text{máx}}$ muestran una absorción reforzada de radiación UV en la región UVA, junto con una absorción extraordinaria en la región UVB de la que carecen la mayor parte de los agentes absorbentes de UVA. Además, su poder de absorción casi duplica al de los agentes absorbentes de UVA disponibles en el mercado (véase la Fig 6B).

Ejemplo 46

(46) *Síntesis de 2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-4,6-bis[4-(2-etilhexiloxi)-3-metil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina*

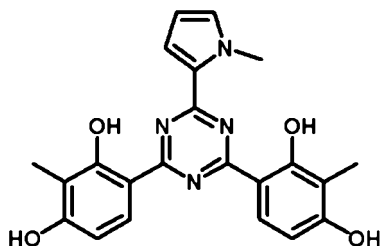
a) *2-(1-Metil-1H-pirrol-2-il)-4,6-dicloro-1,3,5-triazina*



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte (39)a)) partiendo de N-metilpirrol (rendimiento del 84%, sólido de color amarillo).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,26 (dd, $J = 4,2, 2,5 \text{ Hz}$, 1H), 6,97 (m, 1H), 7,51 (d, $J = 4,2, 1,9 \text{ Hz}$, 1H).

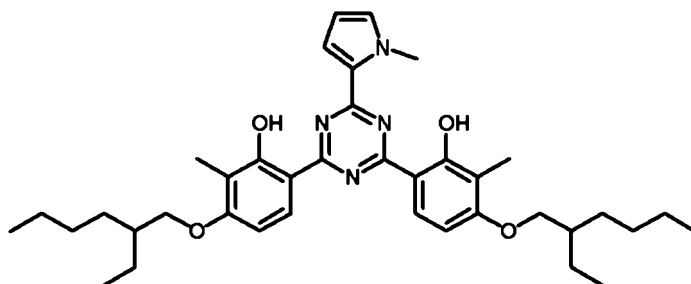
b) *2-(1-Metil-1H-pirrol-2-il)-4,6-bis(3-metil-2,4-dihidroxifenil)-1,3,5-triazina*



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte 0a)) (rendimiento del 89%, sólido de color amarillo).

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 4,15 (s, 6H), 6,29 (m, 1H), 6,59 (d, $J = 9,0 \text{ Hz}$, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,98 (d, $J = 9,0 \text{ Hz}$, 2H), 10,38 (s, 2H), 13,72 (s, 2H).

c) *2-(1-(Metil)-1H-pirrol-2-il)-4,6-bis[4-(2-etilhexiloxi)-3-metil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina*



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte 0b)) (rendimiento del 60%, sólido de color blanquecino).

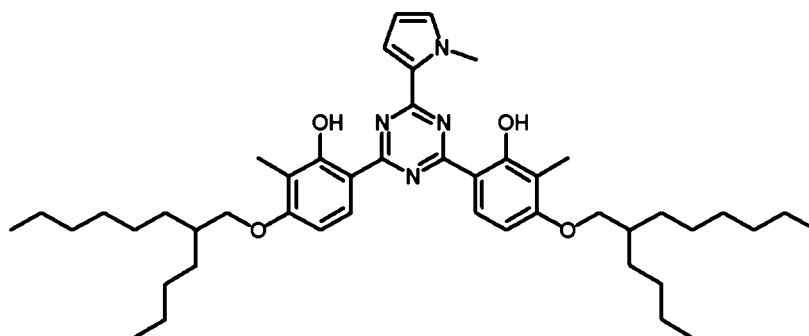
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,96 (m, 12H), 1,36 (s a, 8H), 1,53 (m, 8H), 1,79 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 3,96 (d, J = 5,6 Hz, 4H), 4,22 (s, 3H), 6,28 (dd, J = 4,1, 2,5 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 6,94 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 4,1, 1,7 Hz, 1H), 8,18 (m, 2H), 13,71 (s, 2H).

UV: $\lambda_{\text{máx}}$ = 346 nm; $\varepsilon_{\text{máx}}$ = 66000 $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$ (CH_2Cl_2).

Los perfiles UV y el valor $\lambda_{\text{máx}}$ muestran una absorción reforzada de radiación UV en la región UVA, junto con una absorción extraordinaria en la región UVB de la que carecen la mayor parte de los agentes absorbentes de UVA. Además, su poder de absorción casi duplica al de los agentes absorbentes de UVA disponibles en el mercado (véase la Fig 6B).

Ejemplo 47

(47) *Síntesis de 2-(1-metil-1h-pirrol-2-il)-4,6-bis[4-(2-butiloctiloxi)-3-metil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina*



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte 0b)) usando 5-(bromometil)undecano (rendimiento del 55%, sólido de color blanquecino).

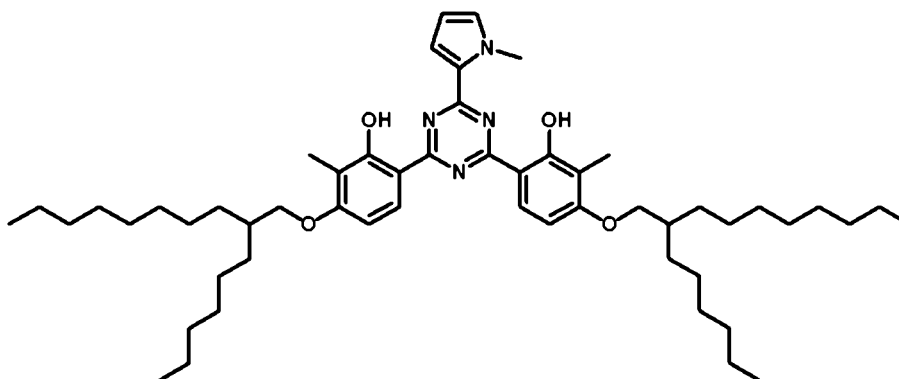
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,91 (m, 12H), 1,33 (s a, 24H), 1,47 (m, 8H), 1,83 (m, 2H), 2,19 (s, 6H), 3,94 (d, J = 5,4 Hz, 4H), 4,22 (s, 3H), 6,28 (dd, J = 4,1, 2,5 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 6,93 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 4,1, 1,7 Hz, 1H), 8,18 (m, 2H), 13,71 (s, 2H).

UV: $\lambda_{\text{máx}}$ = 346 nm; $\varepsilon_{\text{máx}}$ = 67000 $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$ (CH_2Cl_2).

Los perfiles UV y el valor $\lambda_{\text{máx}}$ muestran una absorción reforzada de radiación UV en la región UVA, junto con una absorción extraordinaria en la región UVB de la que carecen la mayor parte de los agentes absorbentes de UVA. Además, su poder de absorción casi duplica al de los agentes absorbentes de UVA disponibles en el mercado (véase la Fig 7A).

Ejemplo 48

(48) *Síntesis de 2-(1-metil-1h-pirrol-2-il)-4,6-bis[4-(2-hexildeciloxi)-3-metil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina*



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte 0b)) usando 7-(bromometil)pentadecano (rendimiento del 60%, aceite de color amarillo).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,88 (m, 12H), 1,28 (s, 48H), 1,83 (m, 2H), 2,19 (s, 6H), 3,94 (m, 4H), 4,22 (s, 3H), 6,27 (m, 1H), 6,55 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 6,93 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 8,18 (m, 2H), 13,71 (s, 2H).

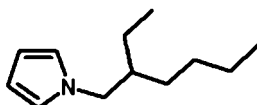
UV: $\lambda_{\text{máx}} = 346$ nm; $\varepsilon_{\text{máx}} = 64000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ (CH_2Cl_2).

Los perfiles UV y el valor $\lambda_{\text{máx}}$ muestran una absorción reforzada de radiación UV en la región UVA, junto con una absorción extraordinaria en la región UVB de la que carecen la mayor parte de los agentes absorbentes de UVA. Además, su poder de absorción casi duplica al de los agentes absorbentes de UVA disponibles en el mercado (véase la Fig 7A).

Ejemplo 49

(49) Síntesis de 2-(1-(2-etilhexil)-1H-pirrol-2-il)-4,6-bis[4-(2-etilhexiloxi)-3-metil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina

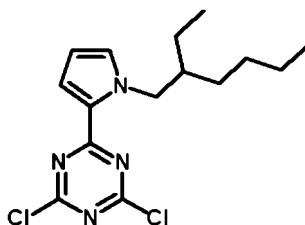
a) 1-(2-Etilhexil)-1H-pirrol



Se pusieron dmetoxitetrahydrofurano (5 g, 37,8 mmol, 1 equiv.) y 2-etilhexilamina (6,26 ml, 37,8 mmol, 1 equiv.) en AcOH (30 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 45 min. El sistema se enfrió y el AcOH se evaporó. Se añadió agua (30 ml) y se extrajo con éter de petróleo (3 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, mezcla 1:1 de éter de petróleo y AcOEt). Se obtuvo 1-(2-etilhexil)-1H-pirrol (3,33 g, 49%) en forma de un aceite pardo.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,88 (m, 6H), 1,27 (m, 8H), 1,69 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 6,12 (t, $J = 2,0$ Hz, 2H), 6,61 (t, $J = 2,0$ Hz, 2H).

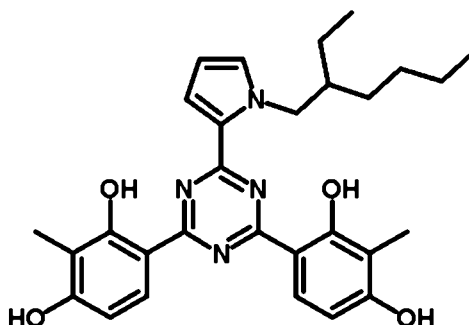
b) 2-(1-(2-Etilhexil)-1H-pirrol-2-il)-4,6-dicloro-1,3,5-triazina



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte (39)a)) usando 1-(2-etilhexil)-1H-pirrol y purificando por cromatografía en columna (rendimiento del 97%, sólido de color pardo).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,87 (m, 6H), 1,25 (m, 8H), 1,76 (m, 1H), 4,35 (m, 2H), 6,25 (dd, $J = 4,2, 2,5$ Hz, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,55 (dd, $J = 4,3, 1,9$ Hz, 1H).

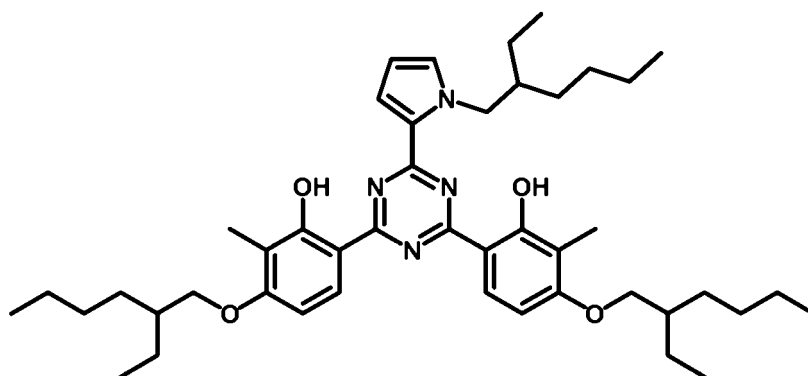
c) 2-(1-(2-Etilhexil)-1H-pirrol-2-il)-4,6-bis(3-metil-2,4-dihidroxifenil)-1,3,5-triazina



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte 0a)) usando 2-(1-(2-etilhexil)-1H-pirrol-2-il)-4,6-dicloro-1,3,5-triazina purificando por cromatografía en columna (rendimiento del 99%, sólido de color amarillo).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,79 (m, 6H), 1,28 (m, 8H), 1,87 (m, 1H), 2,22 (s, 6H), 4,58 (d, 2H), 5,29 (s, 2H), 6,28 (dd, J = 4,0, 2,5 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,97 (m, 1H), 7,37 (dd, J = 4,0, 1,7 Hz, 1H), 8,08 (m, 2H), 13,98 (m, 2H).

d) 2-(1-(2-Etilhexil)-1H-pirrol-2-il)-4,6-bis[4-(2-etilhexiloxi)-3-metil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte 0b)) purificando por cromatografía en columna (rendimiento del 68%, aceite de color amarillento).

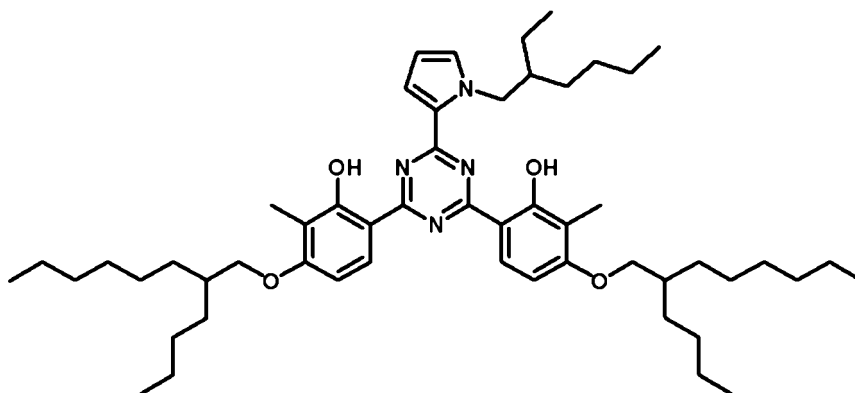
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,81 (t, J = 7,4 Hz, 6H), 0,95 (m, 12H), 1,23 (m, 7H), 1,35 (m, 10H), 1,50 (m, 8H), 1,77 (m, 2H), 2,21 (s, 6H), 3,96 (d, J = 5,4 Hz, 4H), 4,61 (m, 2H), 6,27 (dd, J = 4,1, 2,5 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 6,96 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 3,9, 1,7 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 13,78 (m, 2H).

UV: λ_{máx} = 349 nm; ε_{máx} = 58000 M⁻¹ cm⁻¹ (CH₂Cl₂).

Los perfiles UV y el valor λ_{máx} muestran una absorción reforzada de radiación UV en la región UVA, junto con una absorción extraordinaria en la región UVB de la que carecen la mayor parte de los agentes absorbentes de UVA. Además, su poder de absorción casi duplica al de los agentes absorbentes de UVA disponibles en el mercado (véase la Fig 7A).

Ejemplo 50

(50) Síntesis de 2-(1-(2-etilhexil)-1H-pirrol-2-il)-4,6-bis[4-(2-butiloxi)-3-metil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte 0b)) usando 5-(bromometil)undecano y purificando por cromatografía en columna (rendimiento del 82%, aceite de color amarillento).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,81 (t, $J = 7,4$ Hz, 6H), 0,91 (m, 12H), 1,31 (m, 33H), 1,46 (m, 6H), 1,85 (m, 2H), 2,21 (s, 6H), 3,95 (d, $J = 5,4$ Hz, 4H), 4,61 (m, 2H), 6,27 (dd, $J = 3,9, 2,5$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 6,96 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 4,1, 1,7$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 13,79 (m, 2H).

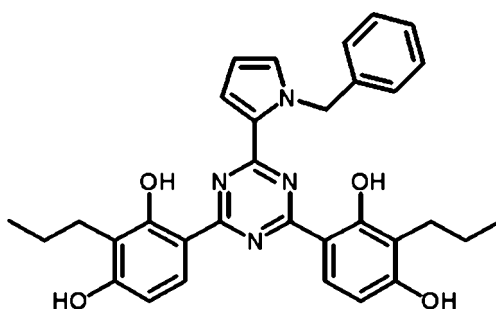
UV: $\lambda_{\text{máx}} = 347$ nm; $\epsilon_{\text{máx}} = 66000$ $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$ (CH_2Cl_2).

Los perfiles UV y el valor $\lambda_{\text{máx}}$ muestran una absorción reforzada de radiación UV en la región UVA, junto con una absorción extraordinaria en la región UVB de la que carecen la mayor parte de los agentes absorbentes de UVA. Además, su poder de absorción casi duplica al de los agentes absorbentes de UVA disponibles en el mercado (véase la Fig 7A).

Ejemplo 51

(51) Síntesis de 2-(1-bencil-1H-pirrol-2-il)-4,6-bis[4-(2-etilhexiloxi)-3-propil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina

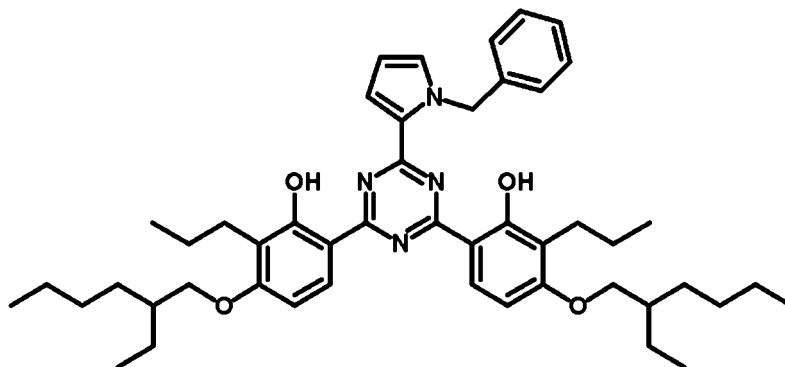
a) 2-(1-Bencil-1H-pirrol-2-il)-4,6-bis(3-propil-2,4-dihidroxifenil)-1,3,5-triazina



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte 0a)) usando 2-(1-bencil-1H-pirrol-2-il)-4,6-dicloro-1,3,5-triazina y 2-propilresorcinol (rendimiento del 94%, sólido de color amarillo).

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2,69 (m, 4H), 5,15 (s, 2H), 5,95 (s, 2H), 6,24 (m, 1H), 6,44 (m, 2H), 7,07-7,25 (m, 6H), 7,47 (m, 1H), 7,85 (m, 2H), 13,80 (s, 2H).

b) 2-(1-Bencil-1H-pirrol-2-il)-4,6-bis[4-(2-etilhexiloxi)-3-propil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina



Este compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente (véase la parte 0b)) usando 2-(1-bencil-1H-pirrol-2-il)-4,6-bis(3-propil-2,4-dihidroxifenil)-1,3,5-triazina (rendimiento del 66%, sólido de color blanquecino).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,96 (m, 15H), 1,34 (m, 7H), 1,50 (m, 16H), 1,74 (m, 2H), 2,71 (m, 4H), 3,93 (d, $J = 5,2$ Hz, 4H), 5,97 (s, 2H), 6,37 (dd, $J = 4,2, 2,7$ Hz, 1H), 6,49 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,22-7,33 (m, 3H), 7,46 (d, $J = 4,1, 1,8$ Hz, 1H), 7,96 (m, 2H), 13,61 (s, 2H).

UV: $\lambda_{\text{máx}} = 346$ nm; $\epsilon_{\text{máx}} = 71000$ $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$ (CH_2Cl_2).

Los perfiles UV y el valor $\lambda_{\text{máx}}$ muestran una absorción reforzada de radiación UV en la región UVA, junto con una absorción extraordinaria en la región UVB de la que carecen la mayor parte de los agentes absorbentes de UVA.

Además, su poder de absorción casi duplica al de los agentes absorbentes de UVA disponibles en el mercado (véase la Fig 7A).

Ejemplo 52

Ensayos de fotoestabilidad

a) Procedimiento de ensayos de fotoestabilidad

Se realizó una solución al 3% p/v en Miglyol 812 del compuesto a analizar (muestra patrón). Se realizaron 4 muestras de esta solución a partir de alícuotas y se introdujeron en frascos de vidrio para pesar. Dos de ellos se protegieron con tapas de cuarzo y se irradiaron con luz UV, durante el periodo de tiempo programado, a una temperatura controlada de 35°C y una potencia de irradiación de 765 W*h/m² (muestras de ensayo). Los dos frascos para pesar restantes se protegieron de la luz UV con una lámina de aluminio y se mantuvieron cerca de las muestras irradiadas en la cámara Suntest (muestras de control).

Después del periodo de irradiación, se analizaron todas las muestras de ensayo y de control. La cantidad de filtros UV de las muestras procesadas de ensayo, de control y patrón se cuantificó por HPLC.

b) Ensayos de fotoestabilidad de compuestos individuales

Varios compuestos de los Ejemplos proporcionados anteriormente se irradiaron durante 2 y 4 horas mostrando una excelente fotoestabilidad. Los porcentajes de recuperación fueron superiores al 90%, umbral que es el signo unívoco de la gran fotoestabilidad de los compuestos sintetizados. Además, los porcentajes de recuperación de estos compuestos fueron incluso mejores que los de compuestos comerciales tales como *bis*-etilhexiloxifenol metoxifenil triazina (BEMT) y *terc*-butil metoxidibenzoil metano (BMDBM) (véanse las Figuras 8, 9, 10 y 11).

c) Ensayos de fotoestabilidad en combinación con metoxicinamato de etilhexilo (EHMC)

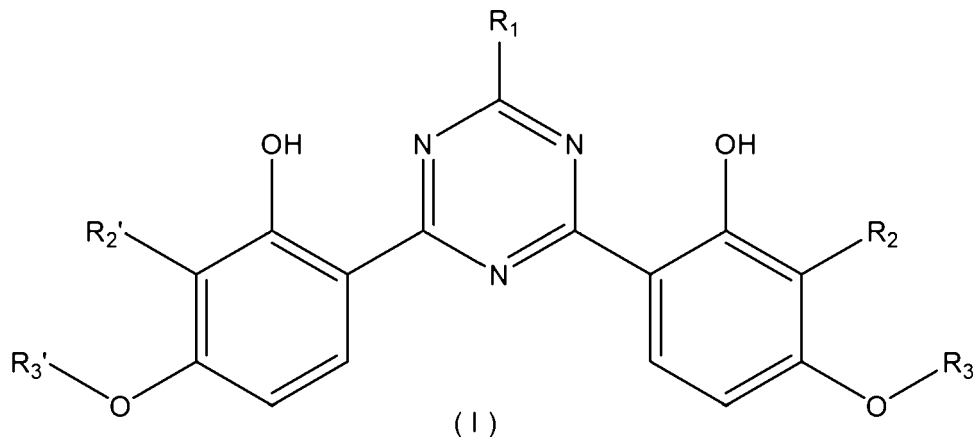
A diferencia de BMDBM, los compuestos con un perfil de absorción UVA reforzado (por ejemplo, el compuesto del ejemplo 7) irradiados en combinación con metoxicinamato de etilhexilo durante 2 horas mostraron una excelente fotoestabilidad, protegiendo incluso al metoxicinamato de etilhexilo frente a la fotodegradación. Las Figuras 12 y 14 muestran los resultados.

d) Ensayos de fotoestabilidad en combinación con *terc*-butil metoxidibenzoil metano

Los compuestos del Ejemplo 1 y 12 se irradiaron en combinación con *terc*-butil metoxidibenzoil metano (BMDBM) durante 4 horas mostrando una excelente fotoestabilidad. La Figura 6 muestra no sólo la recuperación del compuesto analizado, sino también la recuperación del propio *terc*-butil metoxidibenzoil metano. Los porcentajes de recuperaciones del compuesto analizado fueron superiores al 90%, demostrando la gran fotoestabilidad de los compuestos incluso cuando se irradian en combinación con un filtro UV con baja fotoestabilidad. Además, los compuestos de la presente invención pueden hacer que el *terc*-butil metoxidibenzoil metano sea más fotoestable cuando se combina con ellos, dentro de un proceso de protección sinérgico. Además, los compuestos de la presente invención mostraron una fotoestabilización superior del *terc*-butil metoxidibenzoil metano que la obtenida por compuestos comerciales tales como *bis*-etilhexiloxifenol metoxifenil triazina (BEMT) y drometrizol trisiloxano (DMTS). Las Figuras 13 y 15 muestran los resultados.

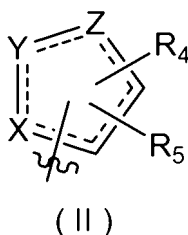
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), un estereoisómero del mismo, una sal farmacéutica, cosmética o dermatológicamente aceptable del mismo o un solvato farmacéutica, cosmética o dermatológicamente aceptable del mismo:



en la que:

R_1 es un sistema de anillo de fórmula (II):



en la que:

cada uno de X, Y y Z se selecciona entre C y N, siendo al menos uno de ellos diferente de C;

la línea discontinua representa la presencia o ausencia de un doble enlace;

la lineal ondulada muestra el punto de unión del resto;

R_4 y R_5 se seleccionan independientemente entre H, halógeno, nitro, ciano, alquilo (C_1-C_{18}) lineal o ramificado, alqueno (C_2-C_{18}) lineal o ramificado, $-OR_6$, $-COR_6$, $-COOR_6$, $-OC(O)R_6$, $-C(O)NR_7R_8$, $-R_9NR_7R_8$, $-R_9PO(OR_{10})_2$, $-SR_{11}$, $-SO-R_{11}$, $-SO_2-R_{11}$, $-SO_3M$, $-NHSO_2-R_{11}$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NR_7R_8$ y un anillo aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido que tiene 5-6 miembros; seleccionándose el sustituyente entre el grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, alquilo (C_1-C_8) lineal o ramificado, alqueno (C_2-C_8) lineal o ramificado, $-OR_6$, $-COR_6$, $-COOR_6$, $-OC(O)R_6$, $-C(O)NR_7R_8$, $-R_9NR_7R_8$, $-R_9PO(OR_{10})_2$, $-SR_{11}$, $-SO-R_{11}$, $-SO_2-R_{11}$, $-SO_3M$, $-NHSO_2-R_{11}$, $-SO_2-NR_7R_8$ y $-NR_7R_8$;

o R_4 y R_5 tomados junto con los átomos a los que están unidos forman uno de los anillos conocidos de 6 miembros, saturado, parcialmente insaturado o aromático, donde cada miembro se selecciona independientemente entre C y N; de esta manera, el sistema de anillo de fórmula (II) es un sistema bicíclico;

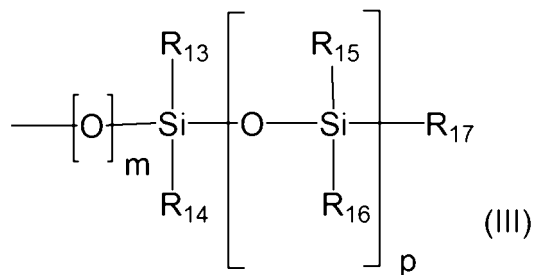
estando el sistema bicíclico de fórmula (II) opcionalmente sustituido con al menos un radical seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, alquilo (C_1-C_{18}) lineal o ramificado, alqueno (C_2-C_{18}) lineal o ramificado, $-OR_6$, $-COR_6$, $-COOR_6$, $-OC(O)R_6$, $-C(O)NR_7R_8$, $-R_9NR_7R_8$, $-R_9PO(OR_{10})_2$, $-SR_{11}$, $-SO-R_{11}$, $-SO_2-R_{11}$, $-SO_3M$, $-NHSO_2-R_{11}$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NR_7R_8$ y un anillo aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido que tiene 5-6 miembros; seleccionándose el sustituyente entre el grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, alquilo (C_1-C_8) lineal o ramificado, alqueno (C_2-C_8) lineal o ramificado, $-OR_6$, $-COR_6$, $-COOR_6$, $-OC(O)R_6$, $-C(O)NR_7R_8$, $-R_9NR_7R_8$, $-R_9PO(OR_{10})_2$, $-SR_{11}$, $-SO-R_{11}$, $-SO_2-R_{11}$, $-SO_3M$, $-NHSO_2-R_{11}$, $-SO_2-NR_7R_8$ y $-NR_7R_8$;

R_6 , R_7 , R_8 , R_{10} y R_{11} son radicales, iguales o diferentes, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1 - C_6) lineal o ramificado;

R_9 es un birradical seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo (C_1 - C_6) lineal o ramificado;

R_2 y R_2' son radicales, iguales o diferentes, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C_1 - C_4) lineal o ramificado y-O-alquilo (C_1 - C_4);

R_3 y R_3' son radicales, iguales o diferentes, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, radical acilo (C_1 - C_{18}), alquilo (C_1 - C_{18}) lineal o ramificado y alqueno (C_2 - C_{18}) lineal o ramificado; donde el radical está opcionalmente sustituido con al menos un radical seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo OH, $-SO_3M$ y $-N(R_{12})_3^+ X^-$ y un grupo de fórmula general (III)



en el que

$m = 0$ ó 1 ;

$p = 0, 1, 2, 3$ ó 4 ;

R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} y R_{17} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en un radical alquilo (C_1 - C_6); un radical alcoxi (C_1 - C_6) y un radical $-OSi(R_{18})_3$;

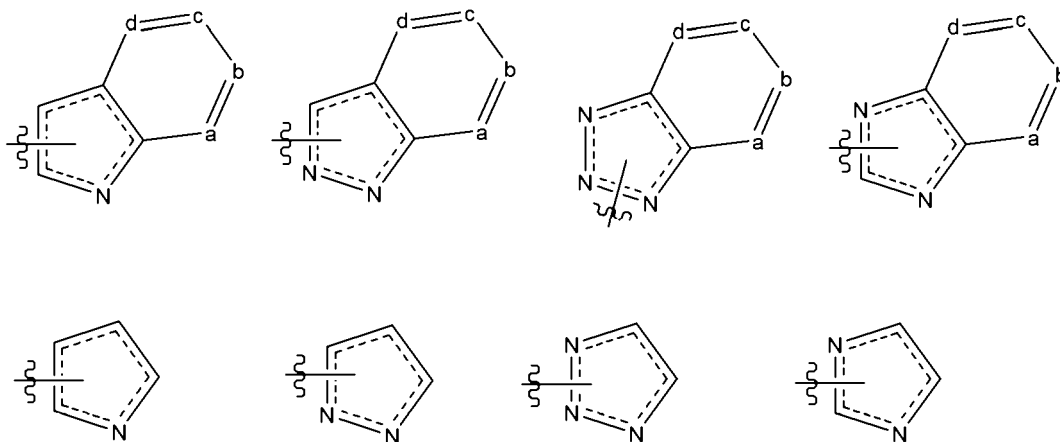
R_{18} representa un radical alquilo (C_1 - C_6) o un radical alcoxi (C_1 - C_6);

R_{12} representa un radical alquilo (C_1 - C_6); y

M es H, Na, K o trietanolamina;

X^- representa un anión de un ácido dermatológica, cosmética y/o farmacéuticamente aceptable.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R_1 se selecciona entre el grupo que consiste en

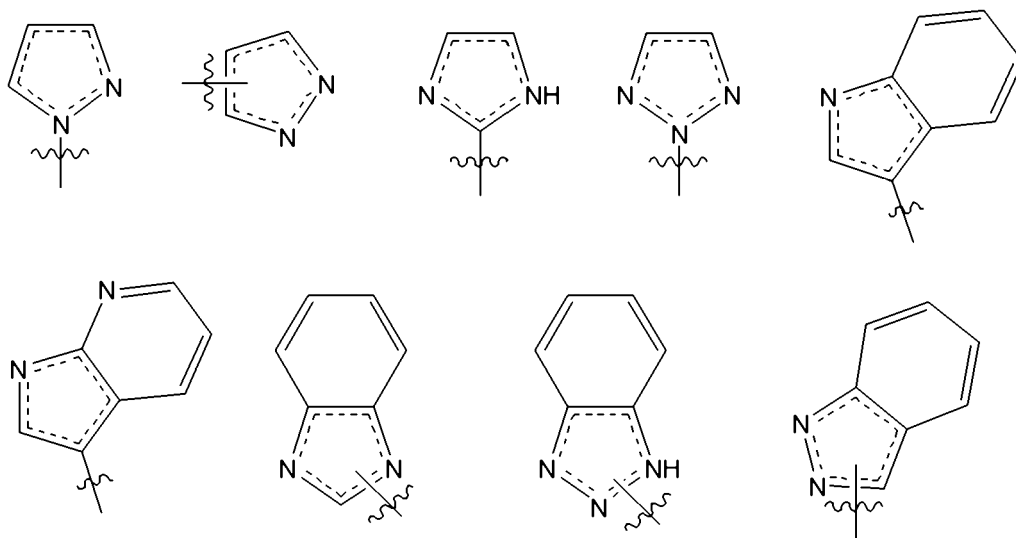


donde a, b, c, y d se seleccionan independientemente entre C y N;

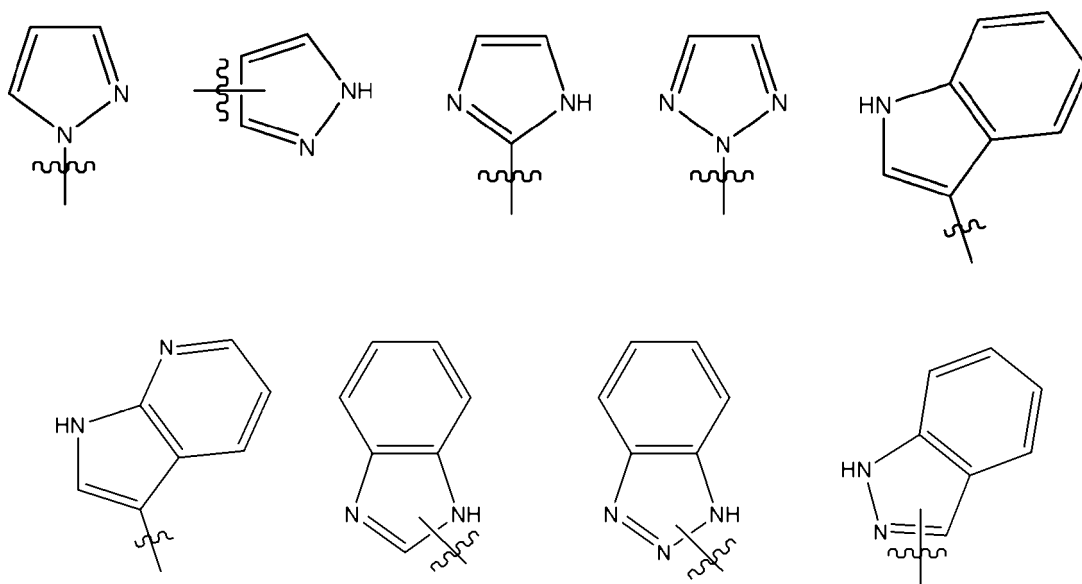
la línea ondulada muestra el punto de unión del resto;

donde R_1 está opcionalmente sustituido con al menos un radical seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, alquilo (C_1-C_8) lineal o ramificado, alquenilo (C_2-C_8) lineal o ramificado, $-OR_6$, $-COR_6$, $-COOR_6$, $-OC(O)R_6$, $-C(O)NR_7R_8$, $-R_9NR_7R_8$, $-R_9PO(OR_{10})_2$, $-SR_{11}$, $-SO-R_{11}$, $-SO_2-R_{11}$, $-SO_3M$, $-NHSO_2-R_{11}$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NR_7R_8$ y un anillo aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido que tiene 5-6 miembros; seleccionándose el sustituyente entre el grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, alquilo (C_1-C_8) lineal o ramificado, alquenilo (C_2-C_8) lineal o ramificado, $-OR_6$, $-COR_6$, $-COOR_6$, $-OC(O)R_6$, $-C(O)NR_7R_8$, $-R_9NR_7R_8$, $-R_9PO(OR_{10})_2$, $-SR_{11}$, $-SO-R_{11}$, $-SO_2-R_{11}$, $-SO_3M$, $-NHSO_2-R_{11}$, $-SO_2-NR_7R_8$ y $-NR_7R_8$.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R_1 se selecciona entre el grupo que consiste en



4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R_1 se selecciona entre el grupo que consiste en

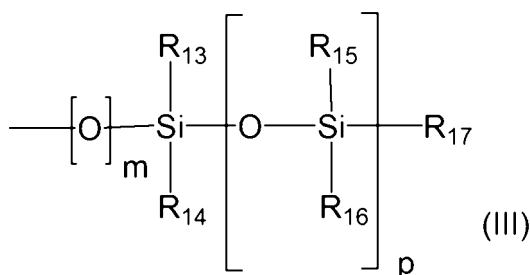


5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R_1 está sustituido con al menos un radical seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_8) lineal o ramificado, $-OR_6$, $-NR_7R_8$ y un anillo aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido que tiene 5-6 miembros; seleccionándose el sustituyente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo (C_1-C_8) lineal o ramificado, $-OR_6$, $-COR_6$, $-NR_7R_8$ y $-SO_3M$.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que R_1 está sustituido con al menos un radical seleccionado entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, OH, metoxi, etoxi, 2-etilhexilo, 2-etilhexiloxi, fenilo opcionalmente sustituido con al menos un radical seleccionado entre OH, metilo, etilo, metoxi, etoxi, dimetilamino, $-\text{SO}_3\text{M}$ y $-\text{NH}_2$.

7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R_2 y R_2' son radicales, iguales o diferentes, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, metoxi y etoxi.

8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R_3 y R_3' son radicales, iguales o diferentes, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, butilo, *terc*-butilo, *iso*-amilo, hexilo, 2-etilhexilo, 2-etiloctilo, 2-butiloctilo, 2-hexildecilo, $-\text{CO}$ -metilo, $-\text{CO}$ -etilo, $-\text{CO}$ -propilo, $-\text{CO}$ -*iso*-propilo, $-\text{CO}$ -butilo, $-\text{CO}$ -*terc*-butilo, $-\text{CO}$ -hexilo, $-\text{CO}$ -octilo; donde el radical está opcionalmente sustituido con al menos un radical seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo OH, $-\text{SO}_3\text{M}$ y $-\text{N}(\text{Me})_3^+ \text{X}^-$ o si no un grupo de fórmula general (III)



9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que R_3 y R_3' son radicales, iguales o diferentes, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, butilo, *terc*-butilo, *iso*-amilo, hexilo, 2-etilhexilo, 2-butiloctilo y 2-hexildecilo.

10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) 2-(1-metil-pirazol-5-il)-4,6-bis[4-(2-etilhexiloxi)-3-metil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina;
- (2) 2-(1-metil-pirazol-5-il)-4,6-bis[4-(2-butiloctiloxi)-3-metil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina;
- (3) 6,6'-(6-(1-metil-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol);
- (4) 6,6'-(6-(1-metil-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-butiloctiloxi)-2-metilfenol);
- (5) 6,6'-(6-(1-(2-etilhexil)-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol);
- (6) 6,6'-(6-(1-(2-etilhexil)-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-butiloctiloxi)-2-metilfenol);
- (7) 6,6'-(6-(1-(2-etilhexil)-5-metoxi-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol);
- (8) 6,6'-(6-(1-(2-etilhexil)-2-metil-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol);
- (9) 6,6'-(6-(1-(2-etilhexil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol);
- (10) 6,6'-(6-(1-(2-etilhexil)-5-(4-metoxifenil)-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol);
- (11) 6,6'-(6-(1-(2-etilhexil)-5-fenil-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol);
- (12) 6,6'-(6-(1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol);
- (13) 6,6'-(6-(4-metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol);
- (14) 6,6'-(6-(4-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol);

- (15) 2-(1-Metil-pirazol-5-il)-4,6-bis[4-(2-butiloxiloxi)-3-metil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina;
- (16) 2-(1-metil-pirazol-5-il)-4,6-bis[4-(2-butiloxiloxi)-3-metil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina;
- 5 (17) 6,6'-(6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol);
- (18) 2-(1-isopentil-pirazol-5-il)-4,6-bis[4-(2-etilhexiloxi)-3-metil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina;
- (19) 6,6'-(6-(1-metil-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol);
- 10 (20) 6,6'-(6-(1-metil-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-butiloxiloxi)-2-metilfenol);
- (21) 6,6'-(6-(1-(2-etilhexil)-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol);
- 15 (22) 6,6'-(6-(1-(2-etilhexil)-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-butiloxiloxi)-2-metilfenol);
- (23) 6,6'-(6-(1-(2-Etilhexil)-5-metoxi-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol);
- (24) 6,6'-(6-(1-(2-Etilhexil)-2-metil-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol);
- 20 (25) 6,6'-(6-(1-(2-Etilhexil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol);
- (26) 6,6'-(6-(1-(2-Etilhexil)-5-(4-metoxifenil)-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol);
- 25 (27) 6,6'-(6-(1-(2-Etilhexil)-5-fenil-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol);
- (28) 6,6'-(6-(1-(2-Isobutil)-5-metoxi-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol);
- 30 (29) 6,6'-(6-(1-Isopentil-5-metoxi-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol);
- (30) 6,6'-(6-(1-Butil-5-metoxi-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol);
- 35 (31) 6,6'-(6-(1-(2-Etilbutil)-5-metoxi-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol);
- (32) 6,6'-(6-(1-(2-etilhexil)-5-metoxi-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilbutoxi)-2-metilfenol);
- (33) 6,6'-(6-(1-(2-etilhexil)-5-metoxi-1H-indol-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-isobutoxi-2-metilfenol);
- 40 (34) 6,6'-(6-(1-(2-etilhexil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol);
- (35) 6,6'-(6-(1h-pirazol-1-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol);
- 45 (36) 6,6'-(6-(4-metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol);
- (37) 6,6'-(6-(4-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol);
- 50 (38) 6,6'-(6-(1H-indazol-1-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(3-(2-etilhexiloxi)-2-metilfenol);
- (39) 2-(1-bencil-1H-pirrol-2-il)-4,6-bis[4-(2-etilhexiloxi)-3-metil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina
- 55 (40) 2-(1-bencil-1H-pirrol-2-il)-4-[2,4-bis(hidroxi)-3-metil-fenil]-6-[4-(2-etilhexiloxi)-3-metil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina;
- (41) 2-(1-bencil-1H-pirrol-2-il)-4-[4-(2-etilhexiloxi)-3-metil-2-(2-etilhexiloxi)-fenil]-6-[4-(2-etilhexiloxi)-3-metil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina;
- 60 (42) 6,6'-(6-(1-bencil-1H-pirrol-2-il)-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(2-metil-3-(tetradeciloxi)fenol);
- (43) 2-(1-bencil-1H-pirrol-2-il)-4,6-bis[4-(3,7-dimetiloxiloxi)-3-metil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina;
- (44) 2-(1-bencil-1H-pirrol-2-il)-4,6-bis[4-(2-butiloxiloxi)-3-metil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina;
- 65 (45) 2-(1-bencil-1H-pirrol-2-il)-4,6-bis[4-(2-hexildeciloxi)-3-metil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina;

- (46) 2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-4,6-bis[4-(2-etilhexiloxi)-3-metil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina;
 (47) 2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-4,6-bis[4-(2-butiloctiloxi)-3-metil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina;
 5 (48) 2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-4,6-bis[4-(2-hexildeciloxi)-3-metil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina;
 (49) 2-(1-(2-etilhexil)-1H-pirrol-2-il)-4,6-bis[4-(2-etilhexiloxi)-3-metil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina;
 (50) 2-(1-(2-etilhexil)-1H-pirrol-2-il)-4,6-bis[4-(2-butiloctiloxi)-3-metil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina;
 10 (51) 2-(1-bencil-1H-pirrol-2-il)-4,6-bis[4-(2-etilhexiloxi)-3-propil-2-hidroxi-fenil]-1,3,5-triazina.

15 11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para uso como un agente absorbente de radiación UV.

20 12. Formulación dermatológica, cosmética, farmacéutica o veterinaria que comprende uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 y al menos un vehículo o excipiente dermatológica, cosmética y/o farmacéuticamente aceptable.

13. Formulación de acuerdo con la reivindicación 12, que incluye adicionalmente al menos un filtro orgánico, orgánico micronizado o inorgánico frente a la radiación solar, o una sustancia activa.

25 14. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en una composición cosmética, dermatológica, veterinaria o farmacéutica como un agente filtrador de radiación UV; para preparar una formulación para proteger la piel, los labios y/o tejidos similares de un mamífero frente a la radiación ultravioleta; o para preparar una formulación para uso preventivo, como un coadyuvante en el tratamiento de patologías provocadas por radiación ultravioleta en la piel, labios y/o tejidos similares de un mamífero.

30 15. Uso de un derivado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, como un fotoestabilizador de polímeros o como un agente filtrador de radiación ultravioleta en fibras textiles.

35

40

45

50

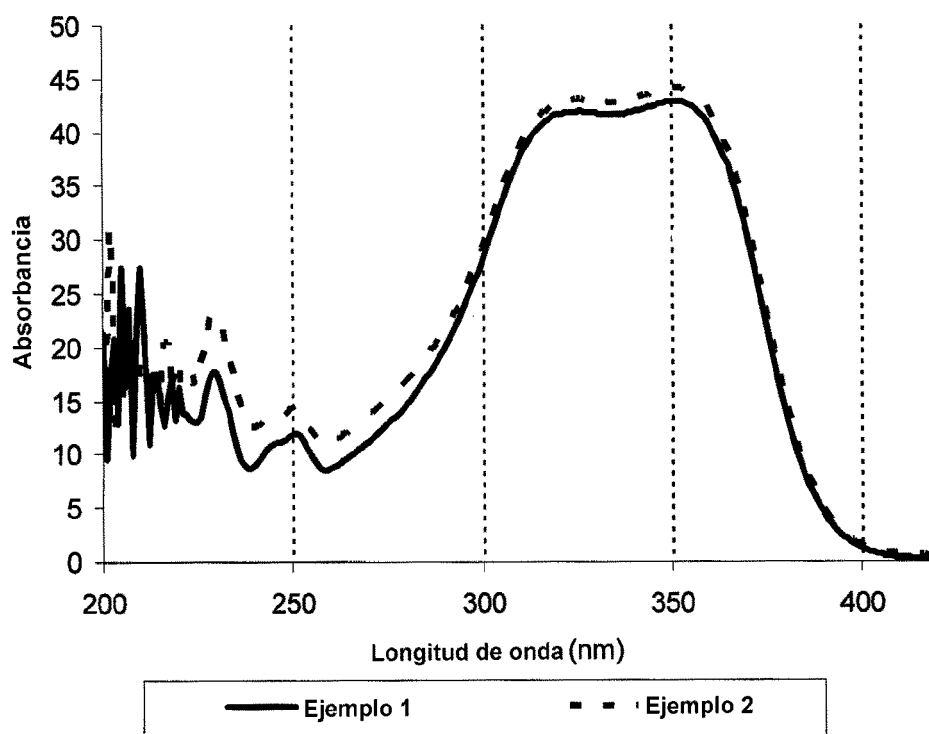
55

60

65

Figura 1

A)



B)

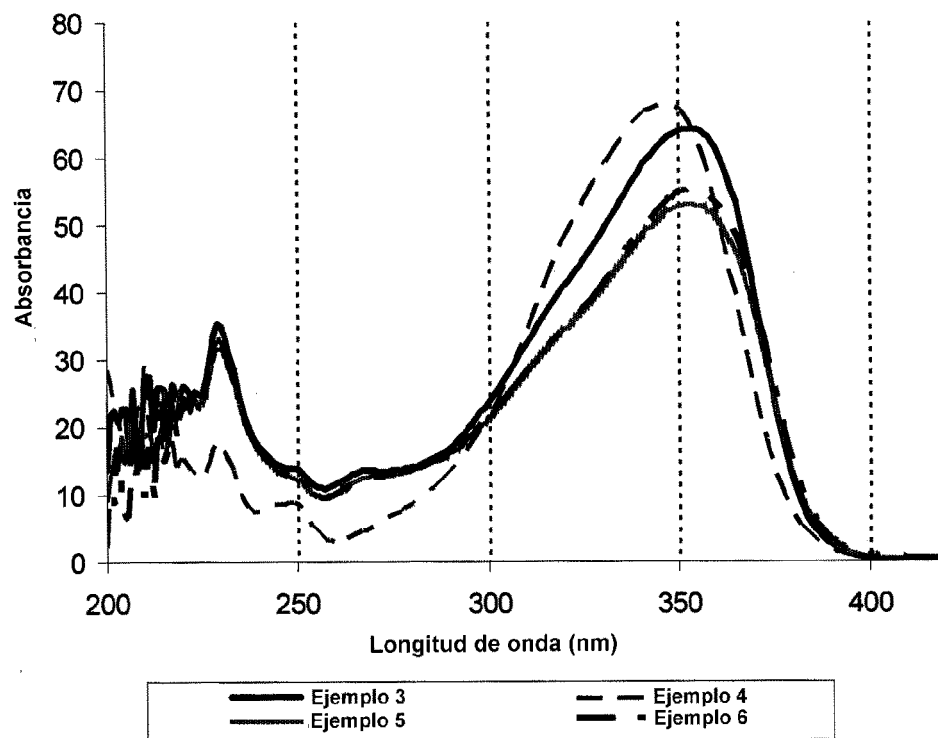
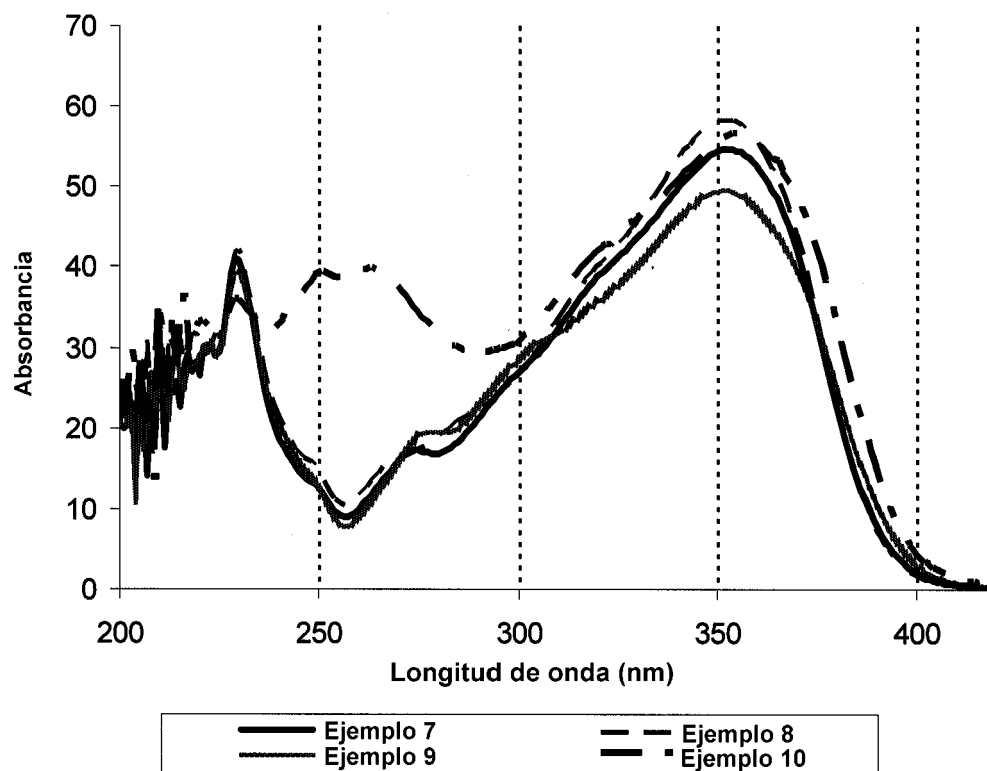


Figura 2

A)



B)

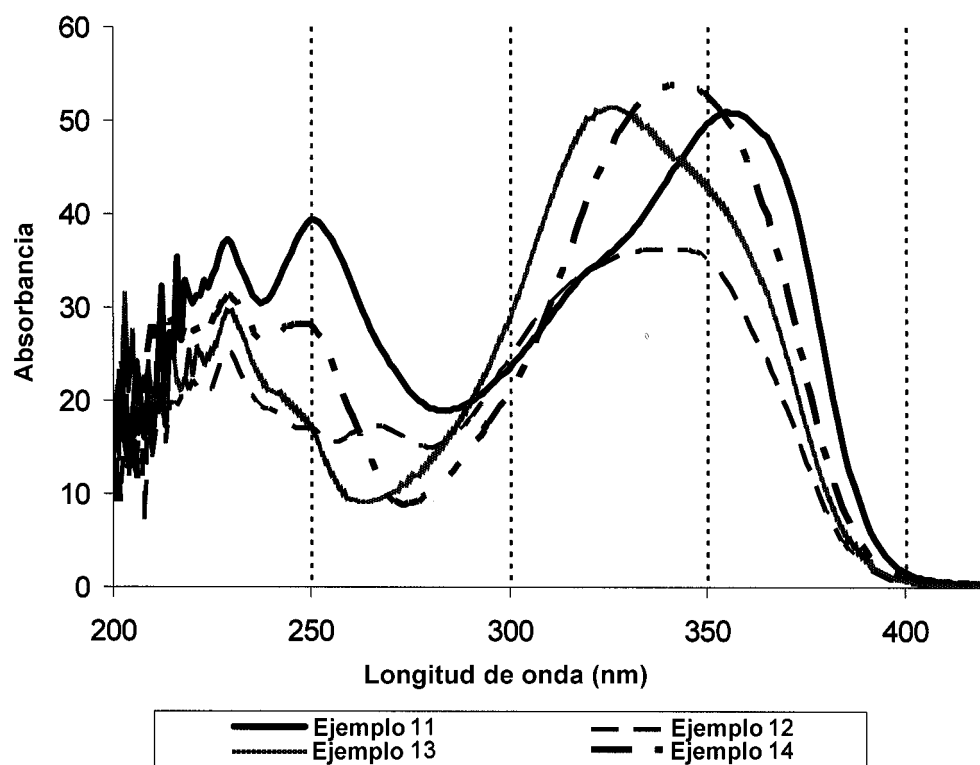
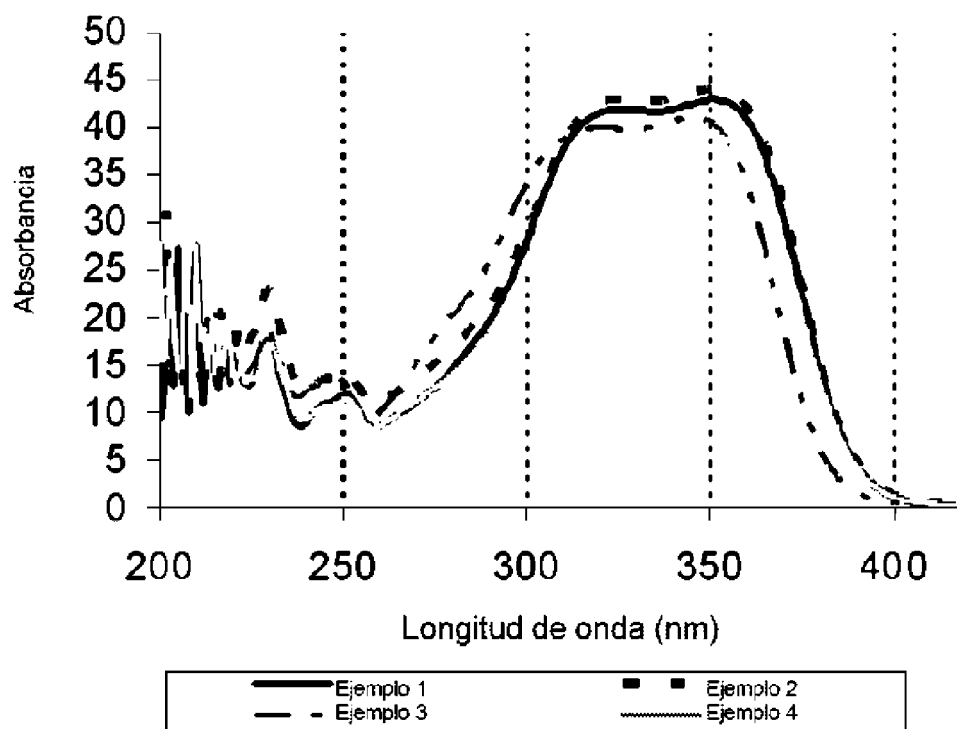


Figura 3

A)



B)

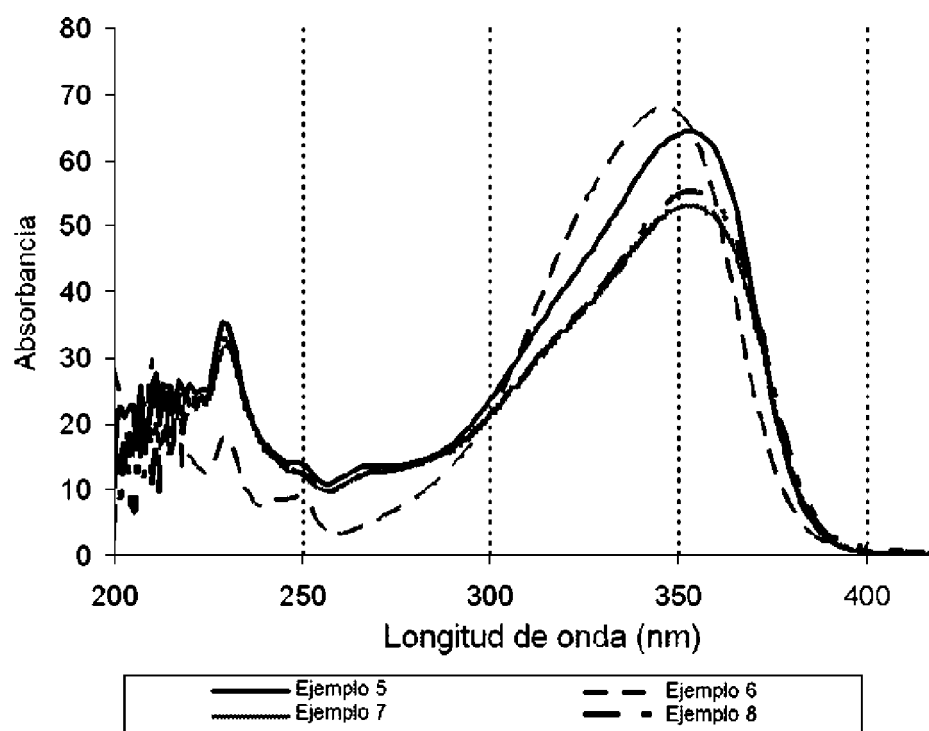
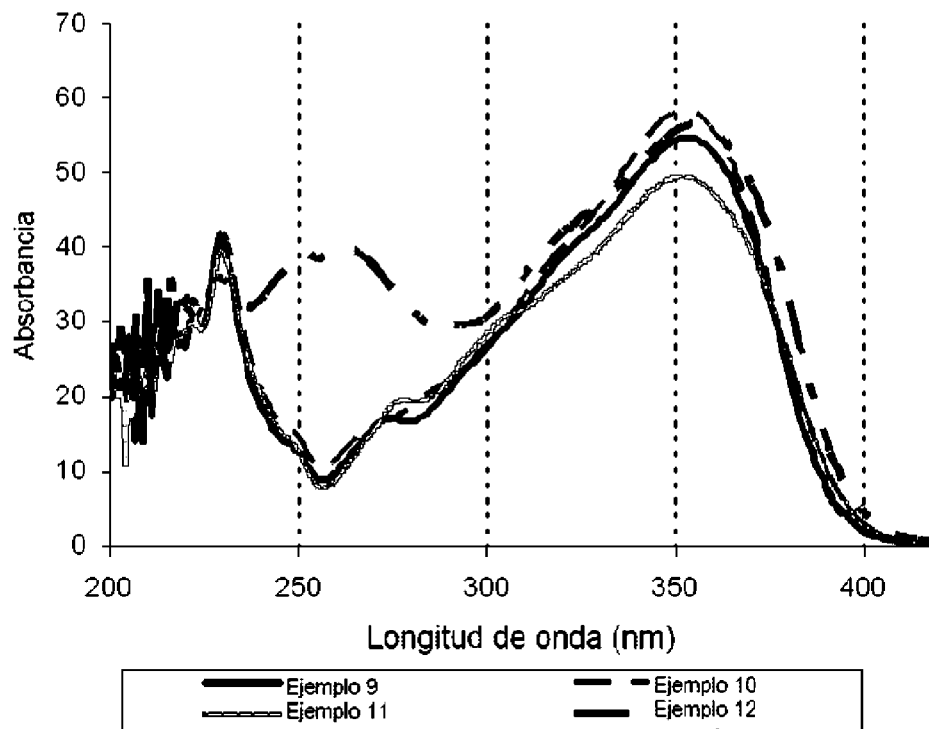


Figura 4

A)



B)

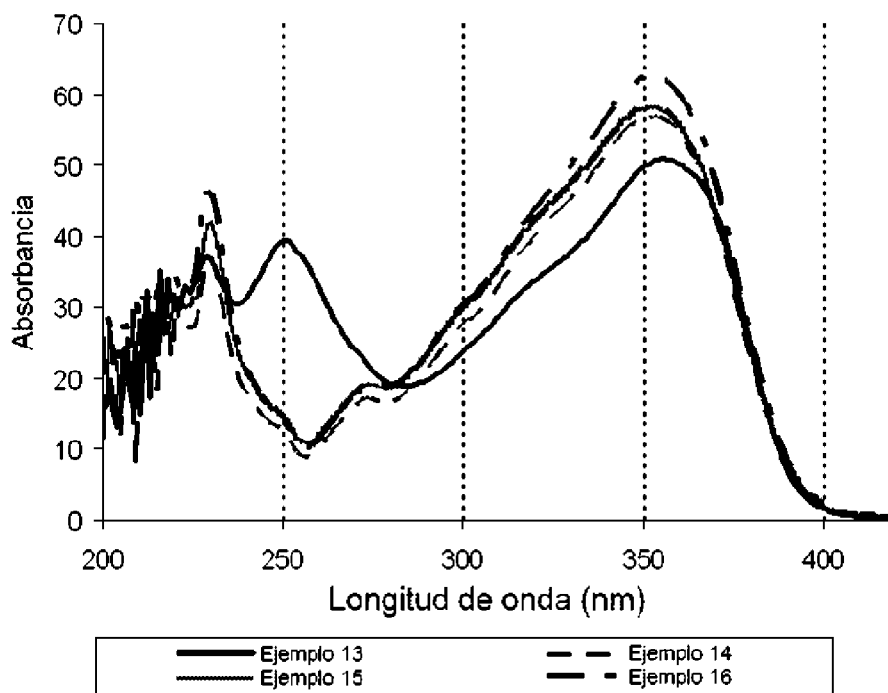
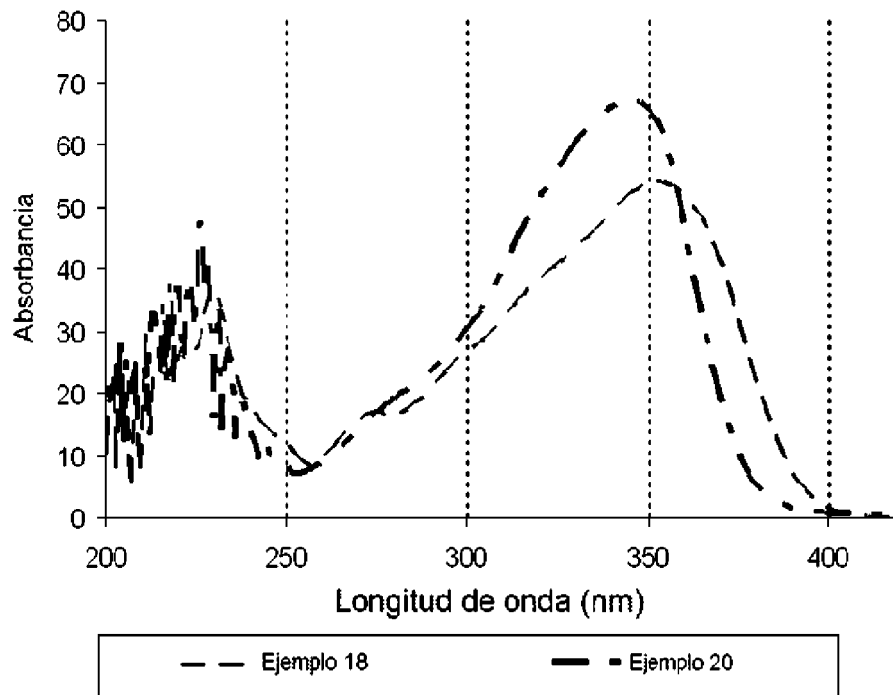


Figura 5

A)



B)

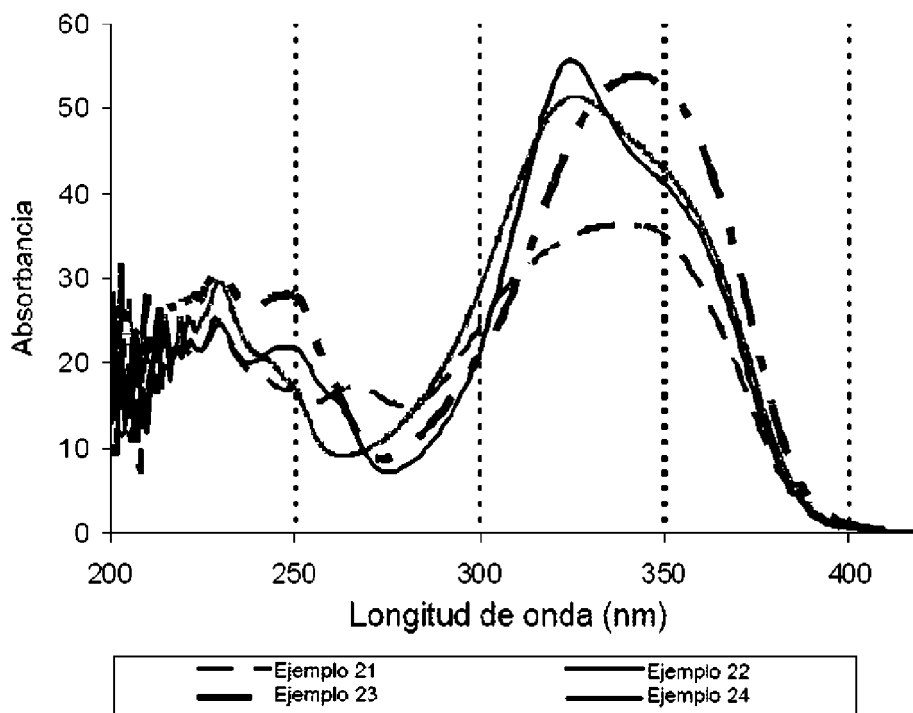
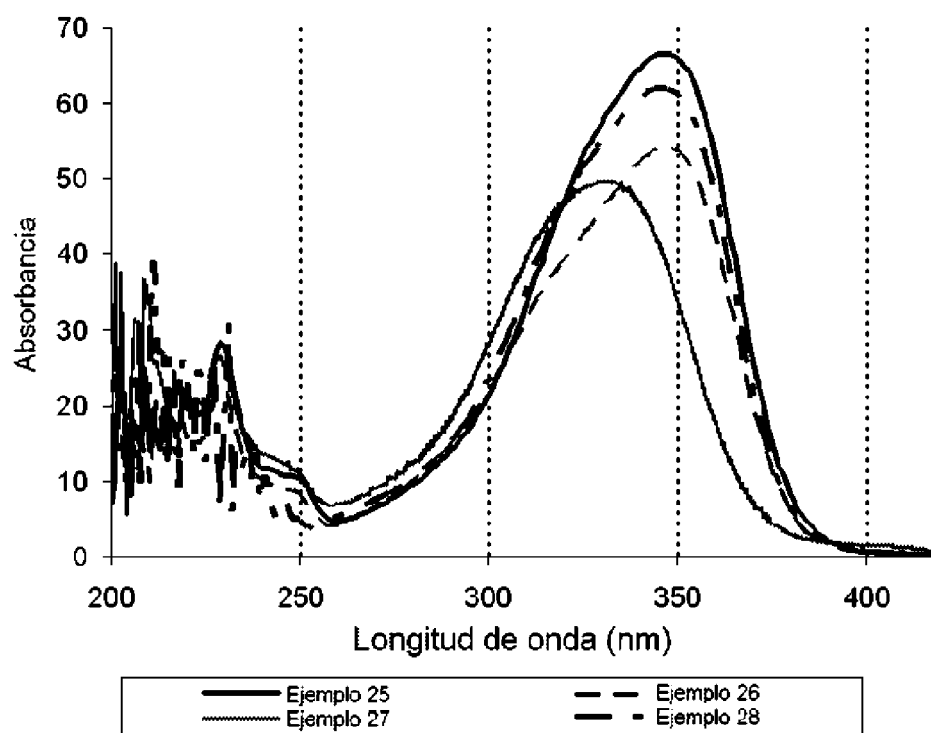


Figura 6

A)



B)

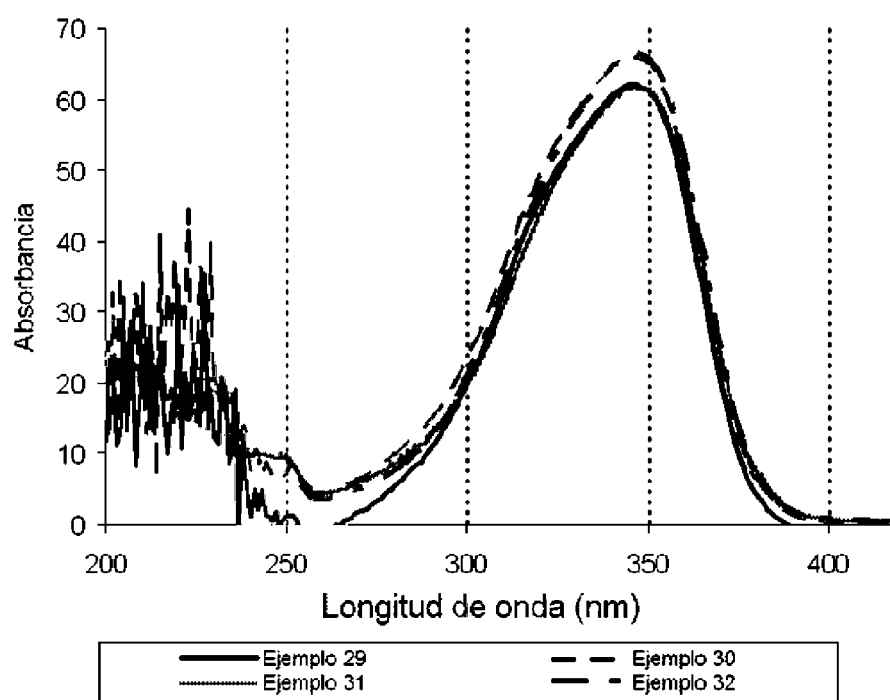


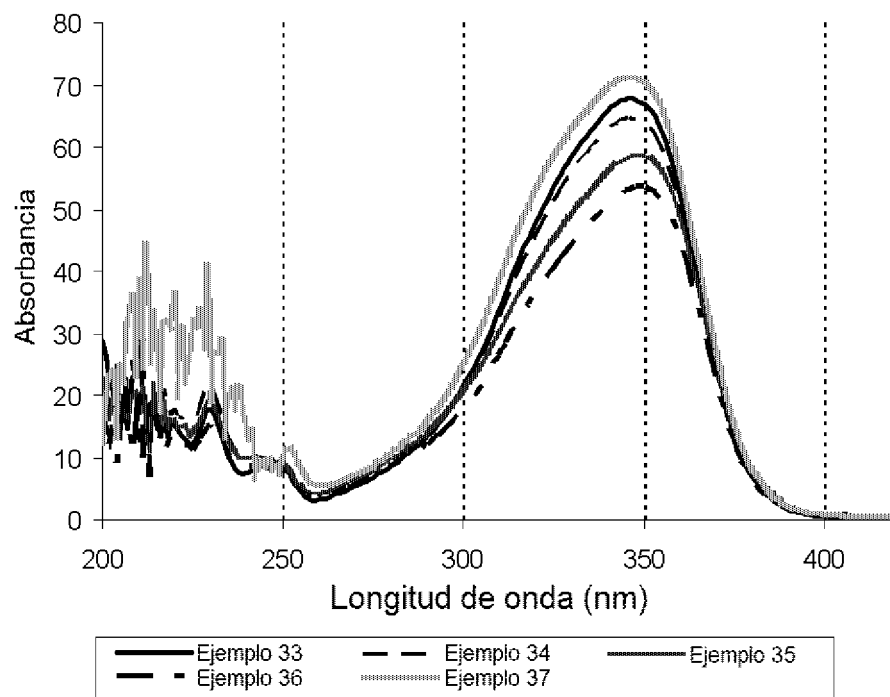
Figura 7**A)**

Figura 8

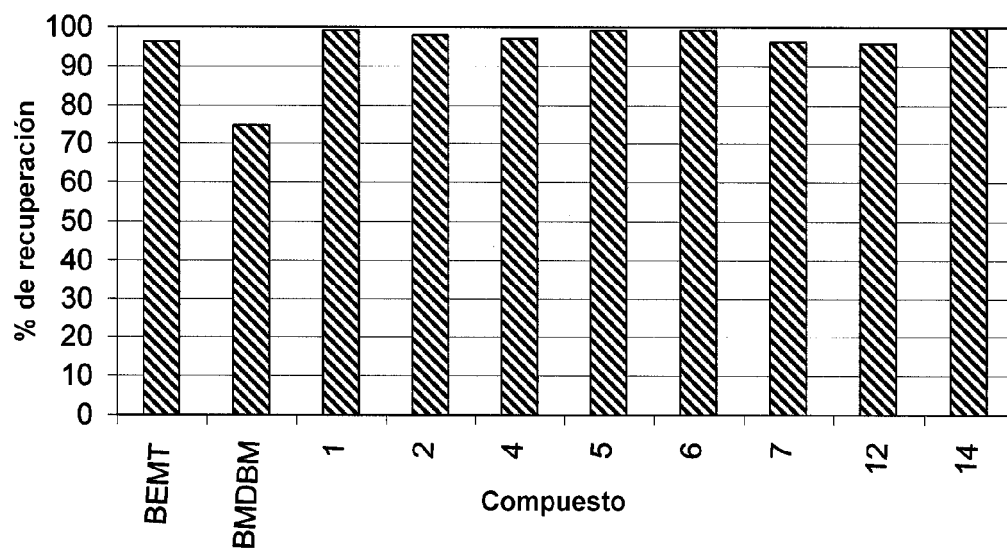


Figura 9

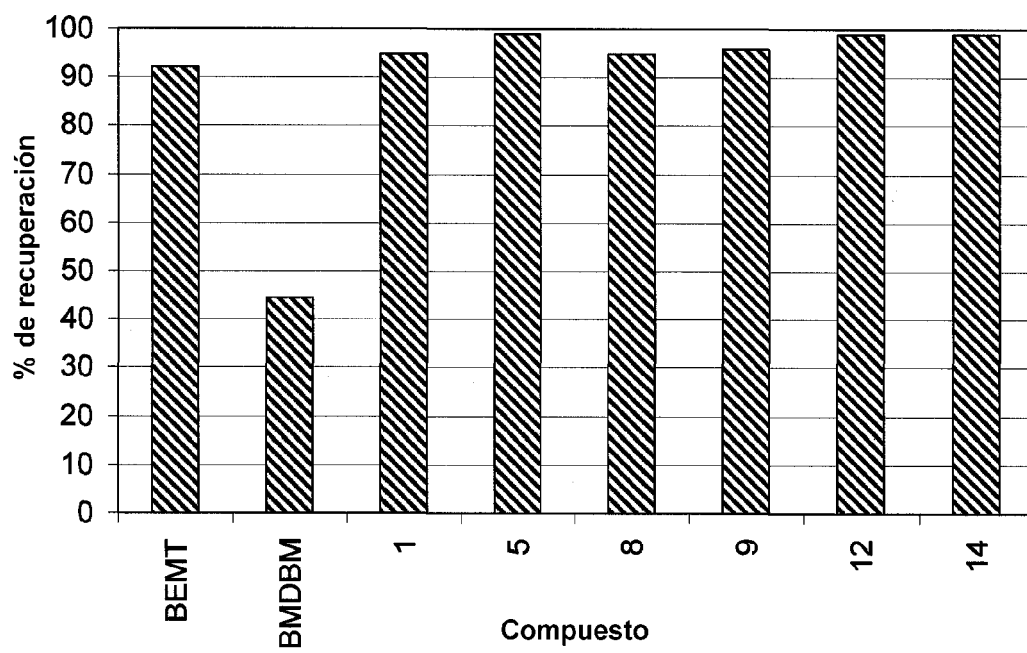


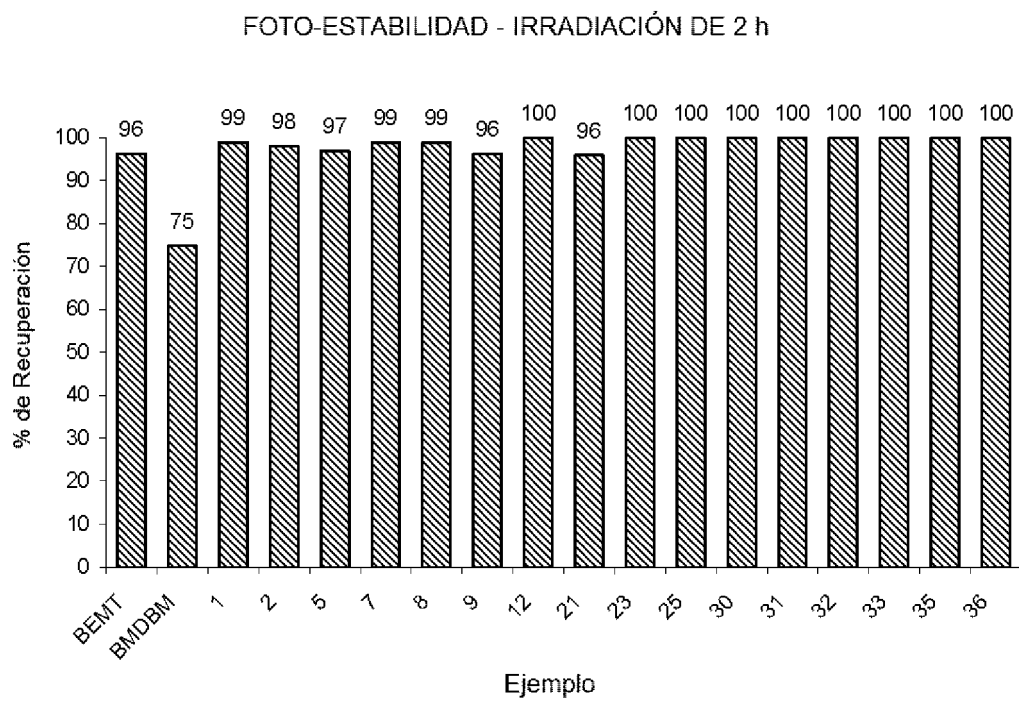
Figura 10

Figura 11

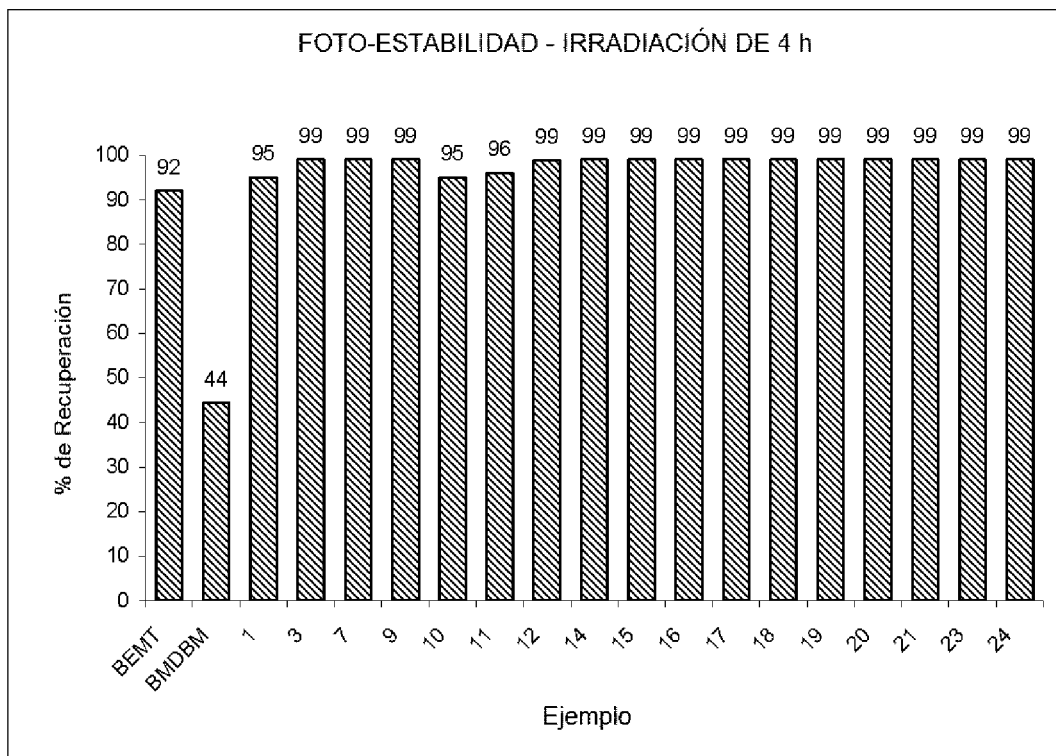


Figura 12

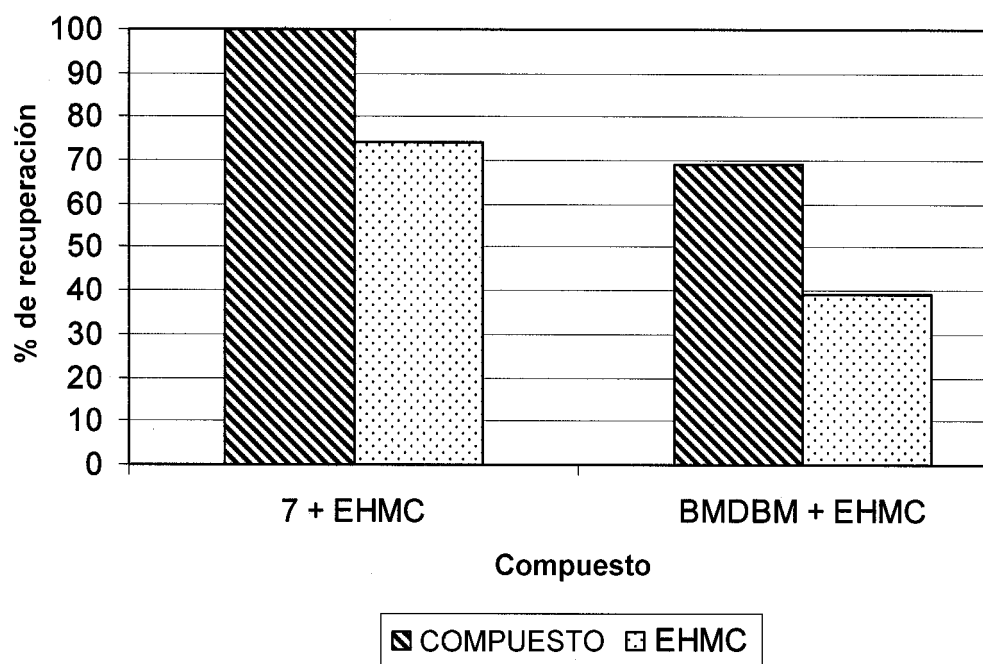


Figura 13

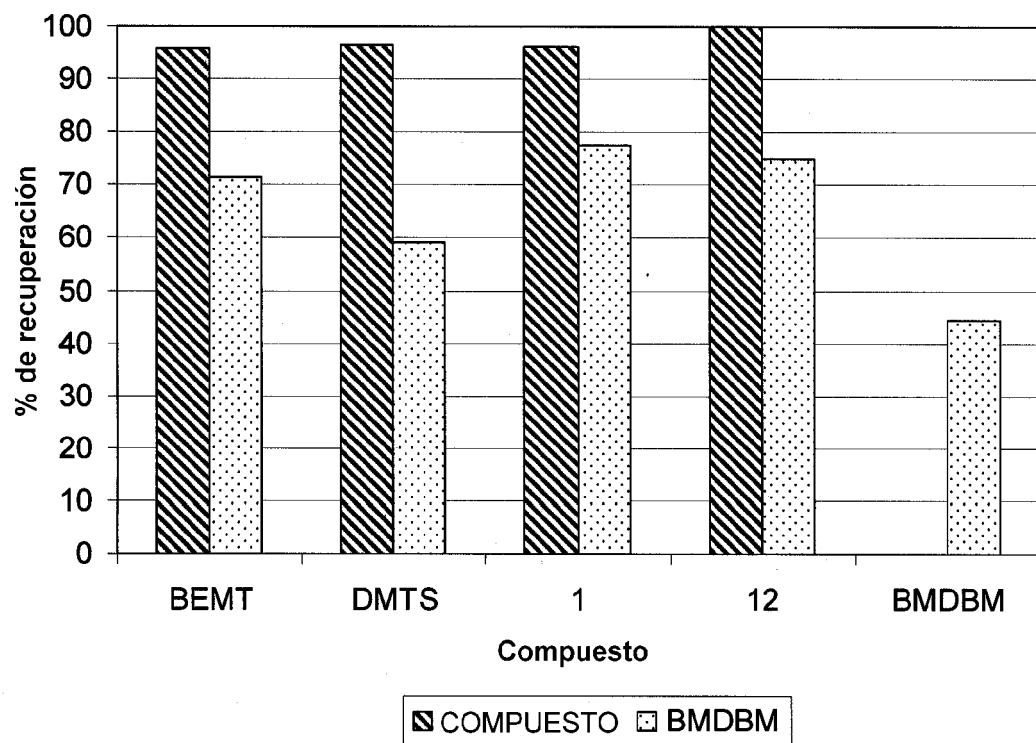


Figura 14

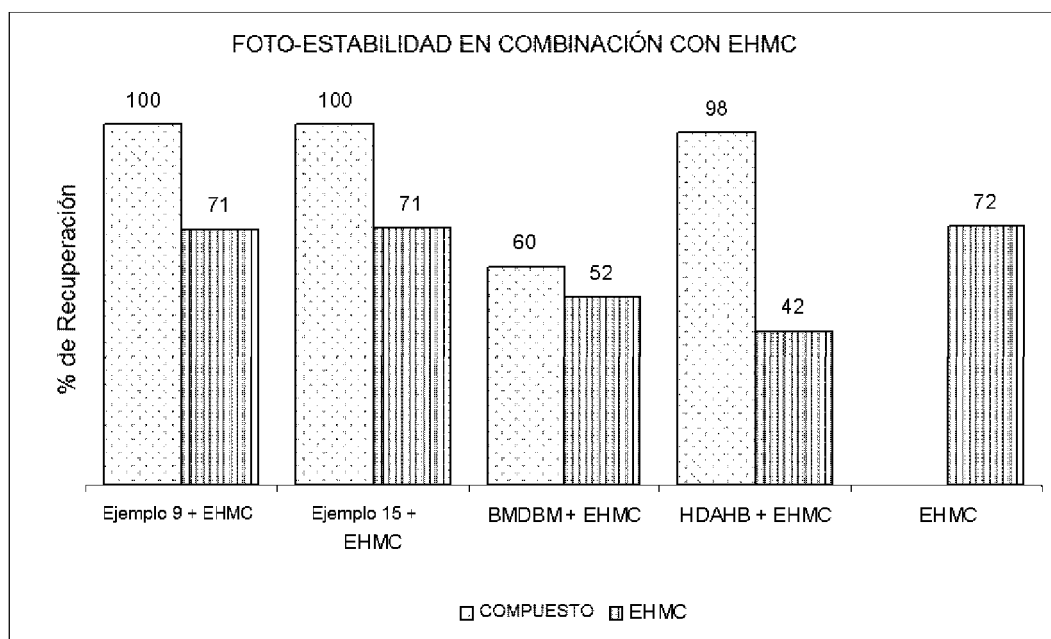
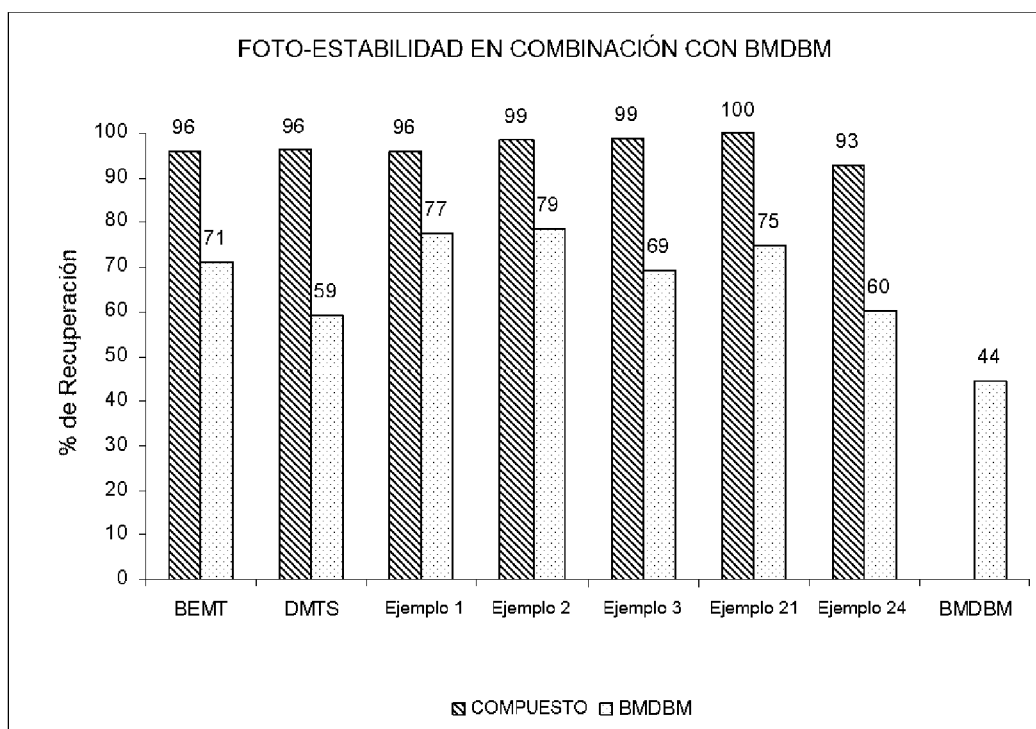


Figura 15





OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201190046

②② Fecha de presentación de la solicitud: 13.01.2010

③② Fecha de prioridad: **14-01-2009**

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
Y	WO 2006064366 A1 (ISDIN, S. A.) 22.06.2006, reivindicaciones 1-42; Formula I; ejemplos 1-4,10-16.	1-15
Y	WO 2006128791 A1 (ISDIN, S. A.) 07.12.2006, reivindicaciones 1-37; Formula I; ejemplos 1,21.	1-15
Y	EP0949251 B1 (CIBA HOLDING INC) 01.04.2009, reivindicaciones 1-17; Formula (1); ejemplos.	1-15

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
11.10.2011

Examinador
N. Martín Laso

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D403/04 (2006.01)

C07D403/14 (2006.01)

A61K8/49 (2006.01)

A61K31/53 (2006.01)

A61Q17/04 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D, A61K, A61Q

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, CAS.

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 11.10.2011

Declaración**Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)**

Reivindicaciones 1-15
Reivindicaciones

SI
NO

Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)

Reivindicaciones
Reivindicaciones 1-15

SI
NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 2006064366 A1 (ISDIN, S. A.)	22.06.2006
D02	WO 2006128791 A1 (ISDIN, S. A.)	07.12.2006
D03	EP0949251 B1 (CIBA HOLDING INC)	01.04.1999

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La solicitud se refiere a bis-resorcinol triazinas de formula general I, a formulaciones dermatológicas, cosméticas, farmacéuticas o veterinarias que los contienen, al uso de los bis-resorcinol triazinas como agentes filtradores de radiación UV, en la preparación de formulaciones para el tratamiento o prevención de patologías provocadas por radiación UV en la piel y como fotoestabilizador de polímeros o como agentes filtradores de radiación UV en fibras textiles.

El documento D01 divulga bis-resorcinol triazinas funcionalizadas con un grupo pirazolil en posición 1 del anillo de triazina, presentando H en posición 3 del anillo resorcinol. Dichos compuestos pueden utilizarse como agentes filtradores de radiación UV, en la preparación de formulaciones cosméticas o farmacéuticas para el tratamiento o prevención de patologías provocadas por radiación UV en la piel, como fotoestabilizador de polímeros o como agentes filtradores de radiación UV en fibras textiles (reivindicaciones 1-42; Formula I; ejemplos 1-4 y 10-16).

El documento D02 divulga bis-resorcinol triazinas funcionalizadas con un grupo pirrolil en posición 1 del anillo de triazina, pudiendo presentar H o grupos sulfónicos como sustituyentes en posición 3 del anillo resorcinol. Dichos compuestos pueden utilizarse como agentes filtradores de radiación UV, en la preparación de formulaciones cosméticas o farmacéuticas para el tratamiento o prevención de patologías provocadas por radiación UV en la piel, pudiéndose utilizar también como fotoestabilizador de polímeros o como agentes filtradores de radiación UV en fibras textiles (reivindicaciones 1-37; Formula I; ejemplos 1 y 21).

La diferencia entre los compuestos definidos en la solicitud y los divulgados en cualquiera de los documentos D01 o D02 reside en la distinta funcionalización en posición 3 del anillo resorcinol (sustituyente R2 o R2'), siendo un grupo alquilo o un grupo O-alquilo en los compuestos I definidos en la solicitud.

El problema técnico planteado en la solicitud es la provisión de nuevos derivados de bis-resorcinol triazinas con un anillo de 5 miembros que contiene N en posición 1 del anillo de triazina, como agentes protectores frente a la radiación UV en formulaciones farmacéuticas o cosméticas.

A la vista de los tests realizados este problema ha sido solucionado, presentando los distintos derivados que contienen un sustituyente alquilo o O-alquilo en posición 3 del anillo resorcinol distinta absorción de la radiación UV.

De acuerdo a los documentos D01 o D02 el anillo de resorcinol puede presentar sustituyentes en posición 3, pero difieren de los alquilo o O-alquilo que presentan los compuestos definidos en la solicitud.

Esta diferencia está recogida en el documento D03 que divulga bis-resorcinol triazinas con el mismo uso, que pueden presentar como sustituyente en posición 3 del anillo resorcinol un grupo alquilo (reivindicaciones 1-17; Formula (1); ejemplos).

Un experto en la materia en el ejercicio de una actividad rutinaria podría incluir dicha característica de los compuestos divulgados en el documento D03 a los compuestos divulgados en los documentos D01 o D02 en orden a obtener compuestos con buena absorción de la radiación UV con una razonable expectativa de éxito, obteniéndose así los compuestos definidos en las reivindicaciones 1 y 11-15 de la solicitud.

En consecuencia, la invención definida en la reivindicación 1 y 11-15 carece de actividad inventiva a la vista de los documentos D01 o D02 (considerados independientemente) junto al documento D03 (Art. 6.1 y 8.1 LP 11/1986).

En relación a las reivindicaciones dependientes 2-10 de la solicitud se considera que no aportan características técnicas que en combinación con la reivindicación 1 de la que dependen le otorguen actividad inventiva, ya que simplemente constituyen pequeñas variaciones estructurales respecto a los compuestos definidos en los documentos D01 y D02 y que caen dentro de la práctica habitual del experto en la materia.

Por lo tanto, la invención definida en las reivindicaciones 2-10 carece igualmente de actividad inventiva (Art. 6.1 y 8.1 LP 11/1986).